

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat (Tecfidera™)

Biogen GmbH

Modul 4B

*Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit
schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	36
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	83
4.3.1.3.1 Mortalität.....	84
4.3.1.3.1.1 Todesfälle - RCT	84
4.3.1.3.2 Morbidität.....	89

4.3.1.3.2.1	Krankheitsschübe - RCT	89
4.3.1.3.2.2	Behinderung – RCT	96
4.3.1.3.2.3	BVMT-R – RCT	113
4.3.1.3.2.4	SDMT – RCT	128
4.3.1.3.2.5	PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale – RCT.....	136
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	169
4.3.1.3.3.1	PedsQL™ Quality of Life Scale – RCT	169
4.3.1.3.4	Sicherheit.....	213
4.3.1.3.4.1	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	216
4.3.1.3.4.2	Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – RCT	223
4.3.1.3.4.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	236
4.3.1.3.4.4	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT	238
4.3.1.3.4.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	242
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	246
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	256
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	256
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	256
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	256
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	257
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	257
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	257
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	259
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	260
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	260
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	260
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	260
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	261
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	261
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	262
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	263
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	263
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	263
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	264
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	264
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	264
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	265
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	265
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	266
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	266
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	267
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	269

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	270
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	270
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	270
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	270
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	270
4.6	Referenzliste.....	272
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		278
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		282
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		284
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		285
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		306
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		327
Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs		341

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CONNECT	18
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	36
Tabelle 4-3: Übersicht Patientencharakteristika	47
Tabelle 4-4: Übersicht Krankheitscharakteristika.....	47
Tabelle 4-5: Übersicht patientenrelevante Endpunkte	48
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	71
Tabelle 4-14: Krankheitsvorgeschichte der Studienpopulationen: Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	73
Tabelle 4-15: Haupteinschluss- und Hauptausschlusskriterien der Studie CONNECT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt „Todesfälle“	87
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt „Krankheitsschübe“	89
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Krankheitsschübe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-22: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91

Tabelle 4-23: Ergebnisse des Endpunktes „Jährliche Schubrate zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Behinderung“	96
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-26: Ergebnisse des Endpunktes „Veränderung zu Baseline im EDSS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-27: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-28: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-29: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-30: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	110
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „BVMT-R“	113
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BVMT-R“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-33: Rückläuferquote des BVMT-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Veränderung zu Baseline im „BVMT-R“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „SDMT“	128
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SDMT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-37: Rückläuferquote des SDMT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Veränderung zu Baseline im „SMDT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“	136
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-41: Rückläuferquote der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-42: Rückläuferquote der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „PedsQL™ Quality of Life Scale“	169
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-47: Rückläuferquote der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-48: Rückläuferquote der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Sicherheit“	213
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-55: Ergebnisse für leichte unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-56: Ergebnisse für moderate unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwere unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei ≥ 15 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-58: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242

Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CONNECT und für die relevanten Effektmodifikatoren nach Vorgaben des G-BA.....	248
Tabelle 4-63: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	257
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	257
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	258
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	258
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	259
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	261
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	261
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	261
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	262
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	264
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	264
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	269
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONNECT (109MS306)	307
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONNECT	328

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 4-2: Zeit bis zum Schub in der Studie CONNECT	93
Abbildung 4-3: Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression	103
Abbildung 4-4: Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression	106
Abbildung 4-5: Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung	109
Abbildung 4-6: Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung	112
Abbildung 4-7: BVMT-R (Lernversuch 1): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	121
Abbildung 4-8: BVMT-R (Lernversuch 1): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	122
Abbildung 4-9: BVMT-R (Lernversuch 2): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	123
Abbildung 4-10: BVMT-R (Lernversuch 2): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	124
Abbildung 4-11: BVMT-R (Lernversuch 3): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	125
Abbildung 4-12: BVMT-R (Lernversuch 3): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	126
Abbildung 4-13: SDMT: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	133
Abbildung 4-14: SDMT: Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	134
Abbildung 4-15: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	148
Abbildung 4-16: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	149
Abbildung 4-17: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	150
Abbildung 4-18: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	151
Abbildung 4-19: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	152
Abbildung 4-20: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	153

Abbildung 4-21: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	162
Abbildung 4-22: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert.....	163
Abbildung 4-23: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	164
Abbildung 4-24: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	165
Abbildung 4-25: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	166
Abbildung 4-26: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert.....	167
Abbildung 4-27: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	186
Abbildung 4-28: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	187
Abbildung 4-29: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	188
Abbildung 4-30: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	189
Abbildung 4-31: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	190
Abbildung 4-32: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	191
Abbildung 4-33: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	192
Abbildung 4-34: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert	193
Abbildung 4-35: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	204
Abbildung 4-36: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert.....	205
Abbildung 4-37: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	206

Abbildung 4-38: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert.....	207
Abbildung 4-39: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	208
Abbildung 4-40: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert.....	209
Abbildung 4-41: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit	210
Abbildung 4-42: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert.....	211
Abbildung 4-43: Patientenfluss Studie CONNECT (106MS306)	326

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Annualized Relapse Rate
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	<i>Bis In Die</i> (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung 2019)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMF	Dimethylfumarat
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Electronic Case Report Form
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	European Union
EUCTR	European Union Clinical Trials Register
FS	Funktionssystem
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GdE	Gadolinium-Enhancing (Gadolinium-anreichernd)
GI	Gastrointestinal

HBcAb	Hepatitis B Core Antibody (Hepatitis B Kern-Antikörper)
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody (Hepatitis B Oberflächenantikörper)
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B Oberflächenantigen)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (humanes Immunschwäche-Virus)
HR	Hazard Ratio
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform der WHO
IFN	Interferon
IPMSSG	International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IXRS	Interaktives Voice/Web-Response-System
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
LLN	Lower Limit of Normal
LS MD	Least Squares Mean Difference
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale
mg	Milligramm
Min.	Minimum
mITT	Modified intention to treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Population
n	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Merkmal
NA	Not available (nicht verfügbar)
p. o.	Per os
PD	Pharmakodynamik
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA

QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
s. c.	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	White Blood Cell (weiße Blutkörperchen)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera™) wurde am 30. Januar 2014 in Europa zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [RRMS]). Die Zulassung für die Indikationserweiterung für pädiatrische Patientinnen und Patienten erfolgte am 13. Mai 2022. Im hier vorliegenden Dokument wird daher das Anwendungsgebiet von DMF zur Behandlung von 13 bis 18-jährigen Patientinnen und Patienten mit RRMS betrachtet [1].

Das vollständige Anwendungsgebiet von DMF lautet: Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit RRMS [1].

Das vorliegende Dossier belegt und beschreibt den medizinischen Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und beantwortet die Fragestellung: Ist für DMF gegenüber der zVT Interferon beta-1a (IFN β -1a) in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS ein medizinischer Nutzen und ein medizinischer Zusatznutzen nachweisbar?

Für die Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-213) hat am 8. September 2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden [2].

Auf Basis des Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Patientenpopulation definiert:

- *„Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.“*

Für diese Patientenpopulation wurde vom G-BA die folgende zVT bestimmt:

- *„Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung“*

Im Rahmen der Bearbeitung der Typ II Variation durch die europäische Arzneimittelagentur erfolgte eine Anpassung des Alters, sodass nur pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahre im Anwendungsgebiet enthalten sind. Die Biogen GmbH geht davon aus, dass diese Altersanpassung zu keiner Änderung der zVT des G-BA führt.

Der Nachweis des Zusatznutzens von DMF wird in diesem Anwendungsgebiet gegenüber der zVT IFN β -1a erbracht.

Datenquellen

Es wurde eine geeignete bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials [RCTs]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library am 19.04.2022 durchgeführt. Die Treffer wurden anschließend gemäß der in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien zur Fragestellung bewertet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Selektion relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung von DMF wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert und in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beschrieben [3; 4]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie CONNECT der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie als niedrig eingestuft. Sie ist damit für eine valide und robuste Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie CONNECT wurde anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

DMF wird zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RRMS ab einem Alter ≥ 13 bis < 18 Jahren angewendet.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von DMF wird die Studie CONNECT (109MS306) herangezogen. Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie, bei dem die pädiatrischen Patientinnen und Patienten (≥ 10 bis < 18 Jahre) mit RRMS entweder in den DMF-Arm oder in den IFN β -1a-Vergleichsarm randomisiert wurden.

In der Studie CONNECT wurden 156 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und randomisiert (79 Patientinnen und Patienten in den DMF-Arm und 77 Patientinnen und Patienten in den IFN β -1a-Arm). Nach der Randomisierung in Teil 1 verließen insgesamt 6 Patientinnen und Patienten die Studie, ohne eine Dosis der Studienmedikation erhalten zu haben. Davon war ein Patient oder eine Patientin im DMF-Arm und 5 Patientinnen und

Patienten im IFN β -1a-Arm. Für diese Patientinnen und Patienten fand keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten zu Baseline statt. Zudem ist anzumerken, dass die meisten dieser Studienabbrecher im IFN β -1a-Arm auftraten. Eine Imputation des IFN β -1a-Armes würde demnach den DMF-Arm bevorteilen und die Ergebnisse verzerren. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten als bewertungsrelevante Patientenpopulation angesehen, sondern alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Da die vorliegende Zulassung von DMF im Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten ab einschließlich 13 Jahren umfasst, werden nur die Studienergebnisse für diese Patientenpopulation berücksichtigt und alle Patientinnen und Patienten < 13 Jahre (7 Patientinnen und Patienten im DMF-Arm und 8 Patientinnen und Patienten im IFN β -1a-Arm) gemäß zugrundeliegendem Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Die im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellte zu bewertende Patientenpopulation der Studie CONNECT beinhaltet RRMS-Patientinnen und -Patienten ab 13 Jahren, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N = 135), und wird im Folgenden als modified intention to treat (mITT)-Population bezeichnet. Es wurden 71 Patientinnen und Patienten in den DMF-Arm und 64 Patientinnen und Patienten in den IFN β -1a-Arm randomisiert.

Für die Auswertung von Teil 1 der Studie CONNECT wurde der Datenschnitt vom 25. März 2021 verwendet. Teil 2 der Studie, eine optionale offene Verlängerungsstudie, ist noch nicht beendet, das geplante Ende ist am 8. September 2025.

Die für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus der Studie CONNECT relevanten Ergebnisse werden in Tabelle 4-1 beschrieben und im Anschluss textlich zusammengefasst.

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CONNECT

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität			
Todesfälle	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.		
Morbidität			
Zeit bis zum ersten Schub	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Schub, n (%):</i> 20 (28 %) vs. 29 (45 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. 94,4 [61,0; NA] HR: 0,422 [0,232; 0,768] p = 0,0047	Die Zeit bis zum ersten Schub ist statistisch signifikant länger unter der Behandlung mit DMF.	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Jährliche Schubrate	ARR (adjustiert): 0,220 vs. 0,596 Rate Ratio: 0,369 [0,200; 0,681] p = 0,0016	Die jährliche Schubrate war in der DMF-Gruppe um 63 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe.	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur bestätigten 12- Wochen- Behinderungsprogression	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression (12-Wochen Bestätigung), n (%):</i> 6 (8 %) vs. 4 (6 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. NA HR: 1,218 [0,341; 4,341] p = 0,7616	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Zeit bis zur bestätigten 24- Wochen- Behinderungsprogression	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression (24 Wochen Bestätigung), n (%):</i> 3 (4 %) vs. 4 (6 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. NA HR: 0,583 [0,128; 2,650] p = 0,4850	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zur bestätigten 12- Wochen- Behinderungsverbesserung	<p><i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsverbesserung (12-Wochen Bestätigung), n (%):</i></p> <p>18 (25 %) vs. 7 (11 %)</p> <p><i>Median [95 % KI] (Wochen):</i></p> <p>NA vs. NA</p> <p>HR: 2,291 [0,951; 5,522] p = 0,0647</p>	<p>Die Zeit bis zu einer Behinderungsverbesserung (12-Wochen-Bestätigung) war in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>
Zeit bis zur bestätigten 24- Wochen- Behinderungsverbesserung	<p><i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsverbesserung (24-Wochen Bestätigung), n (%):</i></p> <p>14 (20 %) vs. 2 (3 %)</p> <p><i>Median [95 % KI] (Wochen):</i></p> <p>NA vs. NA</p> <p>HR: 6,416 [1,450; 28,38] p = 0,0143</p>	<p>Die durchschnittliche Ereignisgeschwindigkeit der Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung ist signifikant verschieden zugunsten von DMF.</p> <p>Die Behinderungsverbesserung (24-Wochen-Bestätigung) wurde unter DMF erheblich schneller erreicht als unter IFN β-1a.</p>	<p>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
Veränderung zu Baseline im BVMT-R in Woche 96	<p><i>Lernversuch 1</i></p> <p>Patienten in der Analyse, n (%):</p> <p>31 (44 %) vs. 25 (39 %)</p> <p>MW (SD): 0,5 (2,16) vs. 0,6 (2,75)</p> <p>Hedges'g: -0,048 [-0,575; 0,479]</p> <p>LS MD: 0,28 [-1,008; 1,572] p = 0,6630</p> <p><i>Lernversuch 2</i></p> <p>Patienten in der Analyse, n (%):</p> <p>31 (44 %) vs. 25 (39 %)</p> <p>MW (SD): 0,9 (1,73) vs. 1,0 (2,21)</p> <p>Hedges'g: -0,046 [-0,572; 0,481]</p> <p>LS MD: 0,36 [-0,577; 1,307] p = 0,4405</p> <p><i>Lernversuch 3</i></p> <p>Patienten in der Analyse, n (%):</p>	<p>Es besteht kein Behandlungsunterschied.</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	31 (44 %) vs. 25 (39 %) MW (SD): 0,7 (2,00) vs. 0,2 (1,56) Hedges'g: 0,276 [-0,253; 0,805] LS MD: 0,74 [-0,123; 1,605] p = 0,0911		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im BVMT-R in Woche 96	<p>Verbesserung</p> <p><i>Lernversuch 1</i> 11 (15 %) vs. 6 (9 %) RR: 1,654 [0,679; 4,029] p = 0,2675</p> <p><i>Lernversuch 2</i> 11 (15 %) vs. 11 (17 %) RR: 0,902 [0,445; 1,831] p = 0,7762</p> <p><i>Lernversuch 3</i> 9 (13 %) vs. 5 (8 %) RR: 1,624 [0,598; 4,410] p = 0,3411</p> <p>Verschlechterung</p> <p><i>Lernversuch 1</i> 5 (7 %) vs. 5 (8 %) RR: 0,902 [0,284; 2,871] p = 0,8620</p> <p><i>Lernversuch 2</i> 2 (3 %) vs. 2 (3 %) RR: 0,902 [0,134; 6,088] p = 0,9161</p> <p><i>Lernversuch 3</i> 4 (6 %) vs. 2 (3 %) RR: 1,805 [0,351; 9,287] p = 0,4799</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Veränderung zu Baseline im SDMT in Woche 96	Patienten in der Analyse, n (%): 33 (46 %) vs. 26 (41 %) MW (SD): 7,6 (9,03) vs. 1,5 (9,79) Hedges'g: 0,644 [0,117; 1,171] LS MD: 4,89 [0,244; 9,539] p = 0,0395	Die Aufmerksamkeit und kognitive Verarbeitungs-geschwindigkeit, gemessen anhand des SDMT, nahm bei Patientinnen und Patienten der DMF-Gruppe signifikant stärker zu als in der IFN- β -1a-Gruppe.	Zusatznutzen Ausmaß: Kein Zusatznutzen ableitbar

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SDMT in Woche 96	<p>Verbesserung 4 (5,63 %) vs. 0 (0 %) RR: 7,941 [0,442; 142,689] p = 0,16</p> <p>Verschlechterung 1 (1,41 %) vs. 2 (3,12 %) RR: 0,44 [0,042; 4,663] p = 0,496</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)	<p><i>Allgemeine Fatigue</i> Patienten in der Analyse, n (%): 42 (59 %) vs. 34 (53 %) MW (SD): -5,1 (21,38) vs. -3,9 (20,18) Hedges'g: -0,055 [-0,507; 0,398] LS MD: -3,53 [-12,301; 5,244] p = 0,4253</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> Patienten in der Analyse, n (%): 42 (59 %) vs. 34 (53 %) MW (SD): -3,5 (18,15) vs. -1,0 (17,89) Hedges'g: -0,138 [-0,591; 0,315] LS MD: -3,11 [-10,805; 4,584] p = 0,4230</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> Patienten in der Analyse, n (%): 42 (59 %) vs. 34 (53 %) MW (SD): 0,1 (18,55) vs. -7,1 (21,13) Hedges'g: 0,365 [-0,091; 0,821] LS MD: 2,91 [-5,822; 11,637] p = 0,5088</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)	<p>Verbesserung <i>Allgemeine Fatigue</i> 7 (9,86 %) vs. 9 (14,06 %) RR: 0,750 [0,301; 1,871] p = 0,537</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 4 (5,63 %) vs. 6 (9,38 %)</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	<p>RR: 0,643 [0,192; 2,153] p = 0,474</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 11 (15,49 %) vs. 4 (6,25 %) RR: 2,652 [0,899; 7,821] p = 0,077</p> <p>Verschlechterung</p> <p><i>Allgemeine Fatigue</i> 13 (18,13 %) vs. 9 (14,06 %) RR: 1,393 [0,649; 2,988] p = 0,395</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 9 (12,68 %) vs. 5 (7,81 %) RR: 1,736 [0,621; 4,849] p = 0,293</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 11 (15,49 %) vs. 11 (17,19 %) RR: 0,964 [0,457; 2,036] p = 0,924</p>		
<p>Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)</p>	<p><i>Allgemeine Fatigue</i> Patienten in der Analyse, n (%): 20 (28 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -3,3 (14,47) vs. -4,2 (21,29) Hedges'g: 0,046 [-0,582; 0,674] LS MD: -0,41 [-11,211; 10,389] p = 0,9389</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> Patienten in der Analyse, n (%): 20 (28 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -0,2 (21,65) vs. -2,6 (22,58) Hedges'g: 0,11 [-0,519; 0,738] LS MD: 4,43 [-7,580; 16,448] p = 0,4587</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> Patienten in der Analyse, n (%): 20 (28 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): 1,3 (11,48) vs. -5,3 (22,60) Hedges'g: 0,366 [-0,267; 1,000] LS MD: 3,64 (-7,483; 14,761) p = 0,5109</p>	<p>Es besteht kein Behandlungsunterschied.</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)	<p>Verbesserung</p> <p><i>Allgemeine Fatigue</i> 2 (2,82 %) vs. 2 (3,12 %) RR: 1,04 [0,152; 7,102] p = 0,968</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 4 (5,63 %) vs. 4 (6,25 %) RR: 1,04 [0,275; 3,934] p = 0,954</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 1 (1,41 %) vs. 3 (4,69 %) RR: 0,347 [0,037; 3,223] p = 0,352</p> <p>Verschlechterung</p> <p><i>Allgemeine Fatigue</i> 4 (5,63 %) vs. 6 (9,38 %) RR: 0,693 [0,208; 2,312] p = 0,551</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 5 (7,04 %) vs. 5 (7,81 %) RR: 1,04 [0,32; 3,375] p = 0,948</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 1 (1,41 %) vs. 7 (10,94 %) RR: 0,149 [0,019; 1,165] p = 0,07</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Lebensqualität			
Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)	<p><i>Physische Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -7,2 (17,37) vs. 3,6 (15,86) Hedges'g: -0,643 [-1,237; -0,049] LS MD: -9,230 [-18,547; 0,088] p = 0,0521</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -4,8 (21,14) vs. 7,8 (16,41)</p>	<p>Es besteht kein Behandlungsunterschied in Hinblick auf die Veränderung in der körperlichen und schulischen Funktionsfähigkeit (Erhebung durch die Patientin oder den Patienten selbst).</p> <p>Die Lebensqualität im PedsQL™ im emotionalen und sozialen Bereich nahm bei Patientinnen und Patienten</p>	<p>Emotionale Funktion Zusatznutzen Ausmaß: Kein Zusatznutzen ableitbar</p> <p>Soziale Funktion Zusatznutzen Ausmaß: Kein Zusatznutzen ableitbar</p>

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	<p>Hedges'g: -0,664 [-1,259; -0,069] LS MD: -15,703 [-26,283; -5,123] p = 0,0046</p> <p><i>Soziale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -4,8 (15,84) vs. 5,9 (13,68) Hedges'g: -0,72 [-1,318; -0,123] LS MD: -8,672 [-16,440; -0,903] p = 0,0296</p> <p><i>Schulische Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -1,7 (28,58) vs. -0,5 (17,79) Hedges'g: -0,05 [-0,629; 0,528] LS MD: -3,805 [-17,385; 9,775] p = 0,5748</p>	<p>der IFN-β-1a-Gruppe signifikant zu (patientenberichtet).</p>	
<p>Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)</p>	<p>Verbesserung</p> <p><i>Physische Funktion</i> 7 (10 %) vs. 4 (6 %) RR: 1,750 [0,542; 5,646] p = 0,3491</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> 13 (18 %) vs. 12 (19 %) RR: 1,083 [0,542; 2,163] p = 0,8206</p> <p><i>Soziale Funktion</i> 4 (6 %) vs. 7 (11 %) RR: 0,571 [0,177; 1,844] p = 0,3491</p> <p><i>Schulische Funktion</i> 14 (20 %) vs. 8 (13 %) RR: 1,782 [0,813; 3,906] p = 0,1492</p> <p>Verschlechterung</p> <p><i>Physische Funktion</i> 11 (15 %) vs. 6 (9 %) RR: 1,833 [0,728; 4,615] p = 0,1981</p>	<p>Es besteht kein Behandlungsunterschied.</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	<p><i>Emotionale Funktion</i> 11 (15 %) vs. 9 (14 %) RR: 1,222 [0,550; 2,718] p = 0,6227</p> <p><i>Soziale Funktion</i> 8 (11 %) vs. 3 (5 %) RR: 2,667 [0,746; 9,535] p = 0,1314</p> <p><i>Schulische Funktion</i> 10 (14 %) vs. 11 (17 %) RR: 0,926 [0,428; 2,002] p = 0,8443</p>		
Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)	<p><i>Physische Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 18 (25 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -2,6 (13,05) vs. 1,3 (14,82) Hedges'g: -0,28 [-0,928, 0,368] LS MD: -2,539 [-11,675; 6,598] p = 0,5757</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 18 (25 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -3,1 (15,64) vs. 1,3 (23,26) Hedges'g: -0,219 [-0,866; 0,427] LS MD: -1,065 [-14,153; 12,024] p = 0,8695</p> <p><i>Soziale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 18 (25 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -1,7 (17,32) vs. 3,4 (25,17) Hedges'g: -0,234 [-0,881; 0,413] LS MD: -4,136 [-16,490; 8,217] p = 0,5005</p> <p><i>Schulische Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%):</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	18 (25 %) vs. 18 (28 %) MW (SD): 5,8 (13,09) vs. 1,1 (23,67) Hedges'g: 0,247 [-0,409; 0,903] LS MD: 4,081 [-7,518; 15,680] p = 0,4788		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)	<p>Verbesserung</p> <p><i>Physische Funktion</i> 1 (1 %) vs. 4 (6 %) RR: 0,277 [0,032; 2,388] p = 0,2426</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> 2 (3 %) vs. 6 (9 %) RR: 0,369 [0,078; 1,739] p = 0,2075</p> <p><i>Soziale Funktion</i> 3 (4 %) vs. 3 (5 %) RR: 1,106 [0,235; 5,218] p = 0,8983</p> <p><i>Schulische Funktion</i> 4 (6 %) vs. 7 (11 %) RR: 0,646 [0,202; 2,066] p = 0,4613</p> <p>Verschlechterung</p> <p><i>Physische Funktion</i> 3 (4 %) vs. 2 (3 %) RR: 1,660 [0,290; 9,504] p = 0,5694</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> 3 (4 %) vs. 6 (9 %) RR: 0,553 [0,147; 2,089] p = 0,3824</p> <p><i>Soziale Funktion</i> 3 (4 %) vs. 4 (6 %) RR: 0,830 [0,196; 3,516] p = 0,8001</p> <p><i>Schulische Funktion</i> 0 (0 %) vs. 4 (6 %)</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

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

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN β -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
	RR: 0,125 [0,007; 2,268] p = 0,1599		
Sicherheit			
UE	68 (96 %) vs. 61 (95 %) ergänzend dargestellt	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei UE.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
UE nach Schweregrad	<i>Leicht</i> 27 (38 %) vs. 25 (39 %) RR: 0,974 [0,636; 1,491] p = 0,9018 <i>Moderat</i> 40 (56 %) vs. 26 (41 %) RR: 1,387 [0,967; 1,988] p = 0,0751 <i>Schwer</i> 1 (1 %) vs. 10 (16 %) RR: 0,090 [0,012; 0,685] p = 0,0200	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei leichten oder moderaten UE. Das Risiko ein schweres UE zu erleiden, war in der DMF-Gruppe um 91 % niedriger als in der IFN- β -1a-Gruppe.	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SUE	14 (20 %) vs. 20 (31 %) RR: 0,631 [0,349; 1,142] p = 0,1284	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei SUE.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Therapieabbrüche aufgrund von UE	5 (7 %) vs. 8 (13 %) RR: 0,563 [0,194; 1,634] p = 0,2910	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei UE, die zu einem Therapieabbruch führten.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
AESI (Gesamtrate)	67 (94 %) vs. 47 (73 %) RR: 1,285 [1,097; 1,505] p = 0,002	Unter DMF-Therapie bestand ein 28 % höheres Risiko ein AESI zu erleiden.	größerer Schaden, Ausmaß: nicht belegt Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<p>AESI: Adverse event of special interest; ARR: Annualized Relapse Rate; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; DMF: Dimethylfumarat; HR: Hazard Ratio; IFN β-1a: Interferon beta-1a; LS MD: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NA: not available (nicht verfügbar); PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Krankheitsschübe

Zeit bis zum ersten Schub

Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub lag in der DMF-Gruppe bei 20 (28 %) und in der IFN β -1a-Gruppe bei 29 (45 %). Die Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) war in der DMF-Gruppe statistisch signifikant länger als in der IFN β -1a-Gruppe (Hazard Ratio (HR) 0,422 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,232; 0,768] $p = 0,0047$). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Jährliche Schubrate

Die adjustierte jährliche Schubrate lag bei DMF bei 0,220 und bei IFN β -1a bei 0,596. Die Rate Ratio lag bei 0,369 [95 %-KI: 0,200; 0,681] $p = 0,0016$. Die adjustierte jährliche Schubrate ist in der DMF-Gruppe signifikant um 63 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Behinderung

Behinderungsprogression

Zeit bis zur bestätigten 12 / 24-Wochen-Behinderungsprogression

Für die Endpunkte „Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (anhaltend für 12 und 24 Wochen)“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. Jedoch ist zu betonen, dass im Indikationsbereich MS bei einer pädiatrischen Studienpopulation nicht zu erwarten ist, dass die Behinderungsprogression innerhalb der Studiendauer große Veränderungen aufweist. Bei Kindern und Jugendlichen mit MS besteht in der Regel eine höherer Schubrate und eine höhere in der Kernspintomographie sichtbare subklinische Krankheitsaktivität. Die Erholung nach einem Schub ist aber schneller und vollständiger und die Zunahme des Behinderungsgrades langsamer. Dies wird auch von der Gesellschaft für Neuropädiatrie in ihrer Stellungnahme zum Beratungsgespräch bestätigt [5].

Behinderungsverbesserung

Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung

In Woche 96 wurde bei 18 Patienten und Patientinnen (25 %) in der DMF-Gruppe und 7 Patienten und Patientinnen (11 %) in der IFN β -1a-Gruppe eine Behinderungsverbesserung mit einer 12-Wochen-Bestätigung festgestellt. Die Therapie mit DMF zeigt gegenüber IFN β -1a in der Analyse der Behinderungsverbesserung (12-Wochen-Bestätigung) einen numerischen Vorteil zugunsten von DMF. Die HR liegt bei 2,291 [0,951; 5,522] $p = 0,0647$.

Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung

Es wurde bei 14 Patientinnen und Patienten in der DMF-Gruppe (20 %) und bei 2 Patientinnen und Patienten in der IFN β -1a-Gruppe (3 %) eine Behinderungsverbesserung mit Bestätigung nach 24 Wochen festgestellt. Die Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung (in Wochen) war in der DMF-Gruppe statistisch

signifikant kürzer als in der IFN β -1a-Gruppe (HR: 6,416 [1,450; 28,38] $p = 0,0143$). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die gezeigten Effekte der beiden HR bei der Behinderungsverbesserung (12-Wochen- und 24-Wochen-Bestätigung) sind gleichgerichtet zugunsten von DMF.

Patientenberichtete Endpunkte (BVMT-R, SDMT, PedsQL™)

Der Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R), der Symbol Digit Modalities Test (SDMT), der verwendete „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ und „PedsQL™ Quality of Life Scale“ des Pediatric Quality of Life Inventory™ („PedsQL™“) bleiben konsistent über den gesamten Studienverlauf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilisierung der Krankheitsaktivität.

Sicherheit

Bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen (UE) sowohl bei DMF als auch bei IFN β -1a handelt es sich um bekannte Wirkstoff-spezifische Nebenwirkungen gemäß den jeweiligen Fachinformationen. Die UE sowie der Umgang mit ihnen sind hinterlegt. Eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der Analysen auf Ebene der Organsystemklassen (System Organ Class [SOC]) und Preferred Terms (PT) findet nicht statt.

Bei der Gesamtrate an UE zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Im DMF-Arm erlitten 68 Patientinnen und Patienten ein UE (96 %) und im IFN β -1a-Arm 61 Patientinnen und Patienten (95 %). Bei der Betrachtung der UE nach Schweregrad zeigt sich jedoch ein Vorteil für DMF bei den schweren UE. Es trat im DMF-Arm nur ein schweres UE auf (1%) wohingegen im IFN β -1a-Arm 10 Patientinnen und Patienten ein schweres UE (16 %) erlitten. Das Risiko für ein schweres UE war in der DMF-Gruppe um 91 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe. Bei den leichten und moderaten UE gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Bei unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest [AESI]) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF. Im DMF-Arm erlitten 67 Patientinnen und Patienten (94 %) mindestens ein AESI und im IFN β -1a-Arm 47 Patientinnen und Patienten (73 %). Dabei entspricht die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem AESI ebenfalls der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem nicht-schweren AESI. Als AESI wurden UE definiert, die als spezifisch für DMF angesehen werden, wie beispielsweise Flush oder gastrointestinale Verträglichkeit. Eine Beurteilung von UE, die gehäuft bei einer Therapie mit IFN β -1a auftreten, z. B. grippeähnliche Symptome, fand nicht statt.

DMF zeigt insgesamt ein gutes Verträglichkeitsprofil, Sicherheitsbedenken wurden nicht festgestellt. Das Sicherheitsprofil von DMF in der pädiatrischen RRMS-Population ist im Wesentlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen, für die das Medikament vor acht Jahren in der Europäischen Union zugelassen wurde und bei denen sich die Maßnahmen zur Risikominimierung als wirksam erwiesen [6]. Die Maßnahmen sind der Fachinformation zu

entnehmen, beispielsweise kann die gastrointestinale Verträglichkeit sowie der Flush gemäß der Fachinformation durch einen schrittweisen Behandlungsbeginn, vorübergehende Dosisreduktionen sowie die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verbessert werden [1].

Es existiert zusätzlich ein umfangreiches klinisches Studienprogramm (Studien für die erwachsene Patientenpopulation: DEFINE, CONFIRM und die Langzeitextensionsstudie ENDORSE sowie für die pädiatrische Patientenpopulation die Studie CONNECT) und seit der Zulassung im Jahr 2014 eine langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis mit DMF. Sowohl im Rahmen des klinischen Studienprogramms als auch in der Zeit nach dem Marktzugang zeigte sich ein anhaltend gutes Sicherheitsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Eine pädiatrische MS ist eine seltene Erkrankung [7] und wird definiert durch das Auftreten der ersten Krankheitssymptome vor dem 18. Lebensjahr [8].

Anhaltende Behinderung im frühen Erwachsenenalter

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten und Patientinnen erholen sich die meisten pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten gut von frühen Schüben und eine Behinderung ist bei ihnen in den ersten 10 Krankheitsjahren selten.

Bei einer pädiatrischen MS kann das Fortschreiten der Erkrankung zudem langsamer sein als bei erwachsenen MS-Patientinnen und -Patienten und somit auch die Zeit bis zum Auftreten eines irreversiblen neurologischen Defizits. Das Alter beim Auftreten einer signifikanten Behinderung ist dennoch niedriger als bei MS im Erwachsenenalter, da sich die Krankheit bei Kindern früher manifestiert [8-10].

Kognitive Dysfunktion und Fatigue als Leitsymptome einer eingeschränkten Lebensqualität

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten treten aufgrund der MS verstärkt kognitive Dysfunktionen und Fatigue früh im Krankheitsverlauf auf, wodurch es zu Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit kommt und die Lebensqualität stark eingeschränkt wird. Von pädiatrischen MS-Patientinnen und Patienten zeigen etwa 30 % eine kognitive Dysfunktion, die sich beispielsweise durch Defizite in den Bereichen Gedächtnis sowie komplexe Aufmerksamkeit zeigt und auch durch die sprachlichen Fähigkeiten der Kinder. Zudem wurden bei 50 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten depressive Symptome berichtet und bei 75 % Fatigue [11].

Somit können sich pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten nicht gleichermaßen entwickeln wie Gleichaltrige ohne MS-Erkrankung. Dies zeigt sich besonders im schulischen und sozialen Alltag [12].

MS-Patientinnen und Patienten berichten aufgrund ihrer Erkrankung durchgehend von einer geringeren Lebensqualität, die sich mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung und durch neue Schübe abermals verschlechtert [13].

Notwendigkeit weiterer Therapieoptionen in der der pädiatrischen MS

Das Behandlungsziel einer MS-Therapie ist daher die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, die bestmögliche Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie eine Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten so gut wie möglich zu erhalten. Dabei ist es wichtig, eine Therapie frühzeitig einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden.

Obwohl ein früher Therapiebeginn gefordert ist und für die Behandlung der MS eine Vielzahl von Immuntherapeutika zugelassen ist, stehen Kindern und Jugendlichen wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Durch den Mangel an zugelassenen Alternativen ist eine Therapie der Erkrankung, die sich an den individuellen Krankheitsverlauf der Patientinnen und Patienten und an dem patienteneigenen Risikoprofil orientiert, für junge Patientinnen und Patienten nur bedingt möglich.

DMF stellt für pädiatrische Patienten eine neuartige Therapie für RRMS dar, die aufgrund ihrer etablierten hohen Wirksamkeit, ihres guten Sicherheitsprofils sowie der anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt. Eine orale Gabe von Medikamenten im Vergleich zu einer parenteralen Gabe durch Injektion weist einen spürbaren Vorteil auf, insbesondere bei jüngeren Kindern [14].

DMF ergänzt somit als bewährter Wirkstoff in der adulten RRMS die möglichen oralen Therapieoptionen der pädiatrischen MS. Die zugelassenen Basistherapien IFN und GA werden parenteral verabreicht, was häufig mit Nebenwirkungen an der Applikationsstelle einhergehen kann. Die orale Einnahme wird von den betroffenen Kindern und Eltern bevorzugt und kann die Patientenzufriedenheit und Adhärenz steigern.

Klinisch relevante Verbesserung der MS-Symptomatik einhergehend mit guter Verträglichkeit unter DMF

Die oben aufgeführten Kennzeichen einer pädiatrischen MS werden durch eine DMF-Therapie signifikant positiv beeinflusst. Zusammenfassend ist ein Vorteil einer DMF-Behandlung im Vergleich zu IFN β -1a zu beobachten. Es zeigte sich eine beträchtliche Verlängerung der Zeit bis zum ersten Schub, eine erhebliche Verringerung der jährlichen Schubrate, eine erhebliche Verlängerung der Zeit bis bestätigte 24-Wochen-Behinderungsverbesserung sowie eine erhebliche Verringerung von schweren Nebenwirkungen.

Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF beim Auftreten von AESI. Dieses Ergebnis ist jedoch unter dem Gesichtspunkt zu bewerten, dass es sich hierbei ausschließlich um DMF-spezifische UE, wie Flush oder gastrointestinale Verträglichkeit, handelt und keine für IFN β -1a spezifische UE Berücksichtigung fand. Werden die IFN β -1a-

spezifischen UE wie beispielsweise grippeähnliche Erkrankung betrachtet, zeigt sich ein wesentlich höherer Anteil (52 %) unter IFN β -1a- als unter DMF-Therapie (3 %).

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für DMF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von DMF (Tecfidera™) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahren mit RRMS im Vergleich zur zVT IFN β -1a. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DMF für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahren ist bereits erfolgt und ist daher nicht Bestandteil dieser Nutzenbewertung.

Für die Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Im Nachfolgenden werden die Patientenpopulation, Intervention, zVT, patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet sowie Studientypen, auf denen die Darstellung des Zusatznutzens von DMF basiert, erläutert.

Patientenpopulation

DMF wird zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RRMS ab einem Alter ≥ 13 bis < 18 Jahren angewendet. Auf Basis der Studienpopulation der pädiatrischen

Zulassungsstudie CONNECT (≥ 10 bis < 18 Jahre) bestimmte der G-BA im Beratungsgespräch die zVT wie folgt:

„Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“.

Im Rahmen der Bearbeitung der Typ II-Variation durch die europäische Arzneimittelagentur erfolgte eine Anpassung des Alters, sodass nur pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahre in das Anwendungsgebiet eingeschlossen sind. Die Biogen GmbH geht davon aus, dass die Altersanpassung im Rahmen des Zulassungsprozesses zu keiner Änderung der zVT des G-BA führt und lediglich eine Anhebung des Mindestalters auf 13 Jahre mit sich bringt. Die Bewertung des Zusatznutzen basiert demnach auf der vom G-BA genannten Patientenpopulation unter Berücksichtigung des Alters. Diese Patientenpopulation wird im vorliegenden Modul 4A untersucht [2].

Bezüglich der vom G-BA formulierten Patientenpopulation ist anzumerken, dass DMF nach der der Sk2-Leitlinie für Erwachsene (wie alle Arzneimittel der Wirkstoffkategorie 1) bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit einer hochaktiven RRMS nicht empfohlen ist.

Intervention

DMF wird 2-mal täglich in einer Dosis von 240 mg oral verabreicht. Die Therapie wird eingeleitet mit einer Initialdosis von Tag 1 bis Tag 7 mit 120 mg 2-mal täglich. Im Anschluss erfolgt die Gabe von 240 mg. Eine vorübergehende Dosisreduzierung auf 120 mg 2-mal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl (Flush) und gastrointestinalen Nebenwirkungen verringern. Innerhalb eines Monats sollte die empfohlene Dosis von 240 mg 2-mal täglich wieder eingenommen werden [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zVT hat auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-213) am 8. September 2021 gemäß § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden [2].

Auf Basis der oben genannten Patientenpopulation des G-BA wurde die folgende zVT bestimmt:

- Interferon beta-la oder Interferon beta-lb oder Glatirameracetat (GA), unter Berücksichtigung der Zulassung

Die Biogen GmbH folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT und erbringt den Nachweis des Zusatznutzens DMF gegenüber der zVT Interferon beta-la.

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens von DMF erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
 - Todesfälle
- Morbidität
 - Krankheitsschübe
 - Behinderung
 - Behinderungsprogression
 - Behinderungsverbesserung
 - Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R)
 - Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
 - Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) Multidimensional Fatigue Scale
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - PedsQL™ Quality of Life Scale
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse nach Schwergrad
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
 - Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI)

Studientypen

Die Indikationserweiterung von DMF basiert auf der noch laufenden Phase III-Zulassungsstudie CONNECT. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RRMS. Diese Studie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Selektion relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung von DMF wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert und in der Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Patientenpopulation	Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) [2]
2 Intervention	DMF nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von DMF muss zulassungskonform erfolgen.
3 Vergleichstherapie	IFN β -1a	Abweichende Vergleichstherapie	Entspricht der vom G-BA benannten zVT [2]
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV [15] und IQWiG Methodenpapier [3]
5 Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht	Studientyp mit der

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo [4]
6	Studiendauer	≥ 12 Monate	< 12 Monate
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DMF: Dimethylfumarat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis); Verfo: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Es wurde eine geeignete bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library am 19.04.2022 durchgeführt. Die Treffer wurden anschließend gemäß der in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien zur Fragestellung bewertet.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien bezüglich der Studiendauer, des Publikationszeitraums oder der Sprache wurde verzichtet.

Es konnte die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aktiv-kontrollierte Zulassungsstudie CONNECT identifiziert werden.

Die jeweils zugehörigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Gemäß den Vorgaben wurde eine Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union (EU) Clinical Trials Register (EUCTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der World Health Organization (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) zu der oben genannten Fragestellung nach RCTs durchgeführt.

Eine vollständige Suche wurde jeweils am 19.04.2022 mittels einer für jedes Studienregister / jede Studienregisterdatenbank angepassten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Generelle Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die Studienregister/ Studienregisterdatenbanken clinicaltrials.gov, EUCTR und ICTRP sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Eine Suche nach für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit Wirkstoff DMF wurde auf der Homepage des G-BA gemäß den Vorgaben am 19.04.2022 durchgeführt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt um etwaige Dubletten mittels der verwendeten Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) bereinigt. Verbliebene Dubletten wurden in einem zweiten Schritt manuell aussortiert.

Anschließend wurden die verbliebenen Quellen anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien selektiert.

Die Selektion erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den 2 Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Eine Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte gemäß der Dossievorlage zunächst endpunktübergreifend auf Studienebene und im Anschluss getrennt für jeden Endpunkt.

Folgende Punkte wurden gemäß der Dossievorlage (siehe vor allem Anhang 4-F) auf Studienebene berücksichtigt und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten / der Patientin sowie des Behandlers /der Behandlerin
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung dieser Punkte erfolgte auf Grundlage des Studienprotokolls und des Studienberichts (clinical study report, CSR). Auf Studienebene erfolgte die Eingruppierung des Verzerrungspotentials in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“. Ein niedriges Verzerrungspotential liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Folgende Punkte wurden gemäß der Dossievorlage (siehe Dossievorlage des Bewertungsbogen in Anhang 4-F) auf Endpunktebene berücksichtigt und bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Wie auch bei der Bewertung auf Studienebene erfolgte die Bewertung auf Endpunktebene auf Grundlage des CSRs und des Studienprotokolls. Es wurde ebenfalls eine Kategorisierung in „niedrig“ und „hoch“ vorgenommen (siehe Dossievorlage der Bewertungsbögen in Anhang 4-F).

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Bezüglich der relevanten Fragestellung konnte die Studie CONNECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel als relevant für die Bewertung identifiziert werden. Die Dokumentation der Studie CONNECT erfolgt im Abschnitt 4.3.1 sowie den entsprechenden Anhängen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie CONNECT erfolgt gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) in Anhang 4-E.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

In diesem Abschnitt werden die Patienten- und Krankheitscharakteristika sowie die patientenrelevanten Endpunkte der für die Bewertung von DMF relevanten Studie CONNECT beschrieben.

In der nachfolgenden Tabelle 4-3 werden die erhobenen Patientencharakteristika gelistet:

Tabelle 4-3: Übersicht Patientencharakteristika

Patientencharakteristika
Alterskategorie (Jahre)
Alter (Jahre)
Geschlecht
Ethnie
Region
Körpergewicht (kg)
Körpergröße (cm)
BMI
Dominierende Hand
BMI: Body Mass Index

Zusätzlich wurden folgende krankheitsspezifische Charakteristika erhoben (siehe Tabelle 4-4):

Tabelle 4-4: Übersicht Krankheitscharakteristika

Krankheitscharakteristika
Zeit seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome (Jahre)
Zeit seit der MS-Diagnose (Jahre)
Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten, 2 Jahren, 3 Jahren
Zeit seit dem letzten Schub vor Studienbeginn (in Monaten)
EDSS-Wert zu Baseline
Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zuvor MS-Medikamente eingenommen haben
Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine der aufgelisteten Medikationen vor Studienbeginn erhalten haben
EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sklerose

Die Studie CONNECT wurde anhand der in Tabelle 4-5 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet.

Tabelle 4-5: Übersicht patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte	CONNECT
Mortalität	
Todesfälle	•
Morbidität	
Krankheitsschübe	•
Behinderung	•
BVMT-R	•
SDMT	•
PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL™ Quality of Life Scale	•
Sicherheit	
UE	•
UE nach Schweregrad	•
SUE	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•
AESI	•
<p>•: Endpunkt wurde in der Studie a priori definiert</p> <p>AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bei den im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten Endpunkten handelt es sich um die patientenrelevanten Endpunkte der Studie CONNECT. In der Studie CONNECT wurden noch weitere Endpunkte erhoben. Auf eine Darstellung dieser Endpunkte wurde aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz verzichtet:

- Beurteilung von Gehirnläsionen (T2, T1, Gd-anreichernd) durch Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans, durchgeführt zu im CSR definierten Zeitpunkten;
- Fragen zur schulischen Entwicklung (School Progression Query) in Woche 48 und Woche 96.

Mortalität

Todesfälle

Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbeobachtung erfasst. Todesfälle zählten im Verlauf der Studie zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).

Patientenrelevanz:

Die Mortalität ist ein in der VerFO definierter patientenrelevanter Endpunkt [4]. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV [15] ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein, vor allem patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [4]. Die Vermeidung des Todes ist unmittelbar patientenrelevant. Die Feststellung des Todes der Patientinnen und Patienten ist eindeutig und kann nicht durch die Erhebung des Endpunktes verzerrt werden.

Morbidität

Krankheitsschübe

Hauptmerkmal der RRMS sind sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen unvorhersehbare akute Episoden mit neurologischer Dysfunktion, sogenannte Schübe. Je nach Symptomatik geht ein solcher Schub mit einer in verschiedenen Bereichen starken Einschränkungen einher, es können hierbei zusätzliche therapeutische Maßnahmen erforderlich sein (z. B. eine stationäre Behandlung oder eine Akuttherapie mit Kortikosteroiden). Auf derartige akute Episoden folgen Perioden mit klinischer Stabilität (Remissionsphase). Die Symptomatik eines Schubes ist nicht immer vollkommen reversibel und es kommt zu einer Progression der Behinderung. Es ist somit das entscheidende Therapieziel die klinische Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) zu verhindern bzw. zu reduzieren [16].

Patientenrelevanz:

Im Vergleich zu MS mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter sind häufige Schübe bei pädiatrischer MS in den ersten Jahren nach Krankheitsbeginn charakteristisch und die jährliche Schubrate ist bei pädiatrischer MS höher als bei adulter MS [10]. Zwar erholen sich die meisten pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten gut von frühen Schüben und eine Behinderung ist bei ihnen in den ersten 10 Krankheitsjahren selten, allerdings deuten Hirnstammläsionen, schlechte Erholung von einem einzigen Schub und eine größere Häufigkeit von Schüben auf eine größere Wahrscheinlichkeit künftiger Behinderungen hin [10]. Das Therapieziel bei der Behandlung der pädiatrischen MS ist daher eine Verringerung der Schubrate und der Schubschwere bei Kindern und Jugendlichen verbunden mit dem Hinauszögern oder Verhindern des Auftretens bleibender Behinderungen bzw. einer sekundär progredienten MS [17].

Diese Endpunkte bewerten die Veränderung des Gesundheitszustands und damit die Morbidität. Diese Art der Operationalisierung von Schüben wurde bereits in einem vorherigen Verfahren im Indikationsgebiet MS bei Kindern vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [18].

Behinderung mittels EDSS

Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) wird verwendet, um neurologische Defizite der MS zu erfassen. Der Gesamt-EDSS-Score wird über 2 Faktoren bestimmt, dem Geh- und dem Funktionssystemscore (FS-Score) und umfasst einen Gesamtscore auf einer Skala von 0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod).

In den Gesamtscore fließen 8 Subscores ein, die die folgenden neurologischen Bereiche erfassen: Pyramidenbahn (motorische Funktionen); Kleinhirn; Hirnstamm; Sensorium; Blasen- und Mastdarmfunktionen; Sehfunktionen; zerebrale Funktionen und andere. Die FS-Scores werden auf einer Skala von (0) = geringe Beeinträchtigung bis (5) = hohe Beeinträchtigung bewertet, um den klinisch beobachteten Stand der Behinderung zu reflektieren. EDSS-Scores unter 4 werden alleinig durch den FS-Score bestimmt. Dafür werden die Gehfähigkeit sowie 8 weitere funktionelle Systeme bewertet. EDSS-Scores zwischen 5,0 und 9,5 werden sowohl durch den Geh- als auch den FS-Score bestimmt.

Beim EDSS-Score werden 2 Kategorien unterschieden, da eine nicht lineare Skala vorliegt:

- EDSS-Score von 1,0 bis 4,5 (Personen haben keine maßgebliche Einschränkung der Mobilität).
- EDSS-Score von 5,0 bis 9,5 (zunehmender Verlust der Mobilität).

Auf Basis des EDSS-Scores kann die Behinderungsprogression erfasst werden. Das Ausmaß der Einschränkungen eines Patienten/ einer Patientin wird direkt durch den Grad der Behinderung reflektiert. Da es auch in den Remissionsphasen zwischen den Schüben zu subklinisch irreversiblen Gewebeschäden kommen kann, ist es wichtig die Änderung des Ausmaßes der Behinderung über den Verlauf der Studie zu erfassen, auch wenn die Behinderung als Teil der Schubsymptomatik nicht dauerhaft bestehen muss.

Patientenrelevanz:

Der Grad der Behinderung ist für Patientinnen und Patienten direkt patientenrelevant, da dieser den Gesundheitszustand und damit die Morbidität bewertet. Für die Erfassung des Grades der Behinderung wurde der EDSS als Messinstrument herangezogen. Der EDSS ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung von neurologischen Einschränkungen und Behinderungen, welches 1983 entwickelt wurde [19; 20] und ist weltweit der Goldstandard bei MS zur Messung der Behinderungsprogression. In der aktuellen Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) bezüglich klinischer Untersuchungen von medizinischen Produkten für die Behandlung von MS wird der EDSS als einzig verfügbares validiertes Messinstrument zur Erfassung der Behinderungsprogression empfohlen [21].

Das Ausmaß der Einschränkungen eines Patienten bzw. einer Patientin wird direkt durch den Grad der Behinderung reflektiert. Bei einer pädiatrischen MS kann das Fortschreiten der Erkrankung langsamer sein als bei erwachsenen MS-Patientinnen und -Patienten und somit auch die Zeit bis zum Auftreten eines irreversiblen neurologischen Schadens, wodurch eine Behinderung bei ihnen in den ersten 10 Krankheitsjahren selten ist [10]. Jedoch ist das Alter

beim Auftreten einer signifikanten Behinderung niedriger als bei MS im Erwachsenenalter, da sich die Krankheit bei Kindern früher manifestiert [8-10]. Nachdem sich eine Behinderung manifestiert hat, entwickelt sich die Krankheitsprogression der MS bei Kindern und Erwachsenen zeitlich ähnlich weiter [10]. Pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten erreichen wegen des frühen Krankheitsbeginns im Krankheitsverlauf etwa 10 Jahre früher als Erwachsene einen vergleichbaren Behinderungsgrad [22].

Da es in den Remissionsphasen zwischen den Schüben zu subklinisch irreversiblen Gewebeschäden kommen kann, ist es wichtig, die Änderung des Ausmaßes der Behinderung über den Verlauf der Studie zu erfassen, auch wenn die Behinderung als Teil der Schubsymptomatik nicht dauerhaft bestehen muss.

Der EDSS-Score und die Erfassung der Behinderungsprogression gelten als patientenrelevant und wurden in einem Nutzenbewertungsverfahren für Kinder bereits anerkannt [18].

Erfassung der kognitiven Fähigkeiten durch den BVMT-R und SDMT (in Woche 48 und Woche 96)

Der Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) ist eine Screening-Methode, um bei Patientinnen und Patienten mit MS die kognitiven Fähigkeiten zu überprüfen und zu überwachen sowie Veränderungen über einen längeren Zeitraum zu messen. Ein Anstieg der BVMT-R-Scores gegenüber dem Baseline-Wert deutet auf eine Verbesserung der Kognition hin. Im Test werden das visuell-räumliche Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie die Wiedererkennungslleistung der Patientinnen und Patienten erfasst.

Der Delayed Recall Trial (Erinnerungstest nach 25 min) sowie der Recognition Trial (Wiedererkennungstest) kamen in der Studie CONNECT nicht zum Einsatz. Das Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)-Konsensus-Komitee empfiehlt die zeitverzögerte Wiederabfrage wegzulassen: Eine erneute Abfrage im Rahmen des „delayed recall“ führe nicht zu einer höheren Diskriminanzvalidität [23].

Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ist ein Testverfahren zur Messung der Aufmerksamkeit und kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patientinnen und Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt. Er ist ebenfalls für die Verlaufsbeobachtung der Erkrankung geeignet. Kognitive Einschränkungen werden zunehmend als ein bedeutender Faktor der fortschreitenden Behinderung von MS-Patientinnen und -Patienten wahrgenommen [24]. Bis zu 60 % aller Patientinnen und Patienten sind im Laufe ihrer Krankheit davon betroffen [25-27]. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung [26] und auch für Kinder mit MS [28].

Patientenrelevanz:

Insbesondere für die pädiatrische Patientenpopulation ist es wichtig, dass kognitive Dysfunktionen durch die Erhebung des BVMT-R und des SDMT erfasst werden, um festzustellen, ob diese durch eine krankheitsmodifizierende Therapie verbessert werden können.

Die neurologische Symptomatik zeigt sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen durch Kognitions-, Mobilitäts- und Sensibilitätsstörungen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und verringerter Thalamusgröße, geringerem Gehirnvolumen sowie geringerem Volumen der grauen Substanz bei pädiatrischer MS [29].

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten treten aufgrund der MS vor allem kognitive Dysfunktionen und Fatigue früh im Krankheitsverlauf auf, wodurch es zu Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit kommt und die Lebensqualität stark eingeschränkt wird. Von pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten zeigen etwa 30 bis 40 % eine kognitive Dysfunktion [28], die sich beispielweise durch Defizite in den Bereichen Gedächtnis sowie komplexe Aufmerksamkeit zeigt, durch Defizite in den sprachlichen Fähigkeiten der Kinder [11] und letztlich durch niedrigere Werte beim Intelligenzquotient [12]. Diese Defizite führen dazu, dass pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten sich nicht gleichermaßen entwickeln können wie Gleichaltrige ohne MS-Erkrankung, was sich besonders im schulischen und sozialen Alltag zeigt [12]. Die pädiatrische MS beeinflusst bei 56 % der Kinder die schulischen Leistungen und Alltagsaktivitäten [28].

Der BVMT-R zeigt eine gute Konstrukt- sowie Kriteriumsvalidität und Reliabilität [30] und wurde vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Siponimod als patientenrelevant anerkannt [31] sowie im Beratungsgespräch als patientenrelevant eingestuft [2]. Die Übertragbarkeit des BVMT-R von Erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren wurde in einer Studie untersucht und bestätigt [32]. Dabei wurden 92 gesunde Kinder als Kontrollgruppe mit 55 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Demyelinisierungsstörungen (darunter 51 Kinder mit MS) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass, unter Verwendung der gleichen statistischen Methoden, Patientinnen und Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen wie MS beim BVMT-R statistisch schlechter abschneiden als gesunde Probandinnen und Probanden, und zwar unabhängig davon, ob es sich um Erwachsene oder um Kinder handelt. Somit konnte gezeigt werden, dass der BVMT-R geeignet ist, um bei pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten die kognitive Leistung im Laufe der Zeit, von der Kindheit über die Jugend bis ins Erwachsenenalter, sinnvoll abzubilden [32].

Der SDMT bietet ausreichende Validität, Reliabilität sowie Ansprechempfindlichkeit und ist einfach in der Anwendung [33]. Die Patientenrelevanz und die Eigenschaften der Validität wurden vom G-BA im Verfahren zu Ozanimod bestätigt [34] und auch im Beratungsgespräch als patientenrelevant eingestuft [2]. Die Übertragbarkeit des SDMT von Erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren wurde in einer Studie untersucht und bestätigt. Somit konnte gezeigt werden, dass der SDMT geeignet ist, um bei pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten die kognitive Leistung im Laufe der Zeit, von der Kindheit über die Jugend bis ins Erwachsenenalter, sinnvoll zu verfolgen [32].

PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der Studie CONNECT der Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) Multidimensional Fatigue Scale erhoben. Es

stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern zur Verfügung. Im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) wurde der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale bisher noch nicht bewertet. Im Indikationsgebiet MS zur Therapie bei Erwachsenen wurde bereits der Modified Fatigue Impact Scale (mFIS) zur Erfassung der symptom-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt [35].

Patientenrelevanz:

Fatigue ist ein häufiges Symptom bei pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten, 70 % der Kinder und Jugendlichen mit MS leiden darunter [28]. Unter Fatigue versteht man eine erhöhte Erschöpfbarkeit, die von den Betroffenen als abnorme Müdigkeit und Energiemangel erlebt wird und entweder dauerhaft vorhanden sein kann („fatigue“) oder sich im Tagesverlauf entwickelt bzw. verstärkt („fatigability“) [36].

Die Fatigue ist ein multidimensionales Syndrom mit somatisch-physischen, kognitiven und psychosozialen Aspekten, dass zu erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag, Schule und im späteren Berufsleben führt [37]. Die Hälfte der davon Betroffenen beschreiben Fatigue als das schwerwiegendste Symptom ihrer Erkrankung [38; 39]. Neben den kognitiven Defiziten und Depression ist Fatigue als Grund anzusehen, warum pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten sich nicht gleichermaßen entwickeln können, wie Gleichaltrige ohne MS-Erkrankung [12] und warum auch die Lebensqualität stark eingeschränkt wird [11].

Der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale ist aufgrund der Schwere der mit Fatigue verbundenen Einschränkungen im täglichen Leben und der Lebensqualität und aufgrund der Häufigkeit von Fatigue unter pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten ein patientenrelevanter Endpunkt für Kinder und Jugendliche. Er ist geeignet, um das Ausmaß und die Verbesserung der Fatigue durch die immunmodulatorischen Therapie zu erfassen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL™ Quality of Life Scale

Neben der Erfassung von Morbiditätsparametern gehören Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Quality of Life, QoL) zu den patientenrelevanten Endpunkten [4].

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der Studie CONNECT der Generic Core Scales des PedsQL™ erhoben. Es stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern zur Verfügung.

Patientenrelevanz:

Die Lebensqualität kann durch verschiedene Faktoren negativ beeinflusst werden. Bei pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten stehen hierbei aufgrund der MS vor allem kognitive Dysfunktionen (30 %), Depression (50 %) und Fatigue (70 %) im Vordergrund, die früh im Krankheitsverlauf auftreten, wodurch sowohl die kognitive Leistungsfähigkeit als auch die Lebensqualität stark eingeschränkt wird [11]. Durch diese Symptome und Komorbiditäten beeinflusst die pädiatrische MS bei 56 % der Kinder die schulischen Leistungen und Alltagsaktivitäten [28]. Aufgrund von Arztterminen, auftretenden Schüben und unerwünschten

Arzneimittelwirkungen verpassen pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten eine hohe Anzahl von Schultagen, brauchen eine Schulbegleitung oder müssen ein Schuljahr wiederholen [12].

Der PedsQL™ ist ein patientenrelevantes, verlässliches und valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde bereits vom G-BA in vielen Verfahren für Kinder und Jugendliche anerkannt (z. B. Fingolimod [40], Nusinersen [41]).

Sicherheit

UE; UE nach Schweregrad; SUE; Therapieabbrüche aufgrund von UE; AESI

Zu den UE zählten jegliche unerwünschte Ereignisse, die während der Studie neu auftraten oder sich verschlechterten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikaments bestand.

Alle erfassten UE in der Studie CONNECT wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA [Medical Dictionary for Regulatory Activities]) Version 23.1 kodiert.

Es wurden zudem alle Therapieabbrüche aufgrund von UE, SUE, sowie AESI erfasst.

Patientenrelevanz:

Sicherheitsparameter wie UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie AESI haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand eines Patienten bzw. einer Patientin und sind damit unmittelbar patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [4].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es konnte nur eine relevante Studie identifiziert werden, es wurden entsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studie CONNECT wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten ohne neue oder neu vergrößerte T2 hyperintense Läsionen im Gehirn-MRT-Scan in Woche 96“ sowie für den sekundären Endpunkt „Anzahl von neuen oder neu vergrößerten T2 hyperintensiven Läsionen im Gehirn-MRT-Scan in Woche 96“ durchgeführt. Da diese Endpunkte als nicht patientenrelevant ausgeschlossen wurden, werden diese Analysen nicht dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der Studie CONNECT wurde eine Subgruppenanalyse zu den Tanner-Stadien nur für den primären Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten ohne neue oder neu vergrößerte T2 hyperintense Läsionen im Gehirn-MRT-Scan in Woche 96“ prädefiniert. Da dieser Endpunkt bereits als nicht patientenrelevant ausgeschlossen wurde, werden diese Subgruppenanalysen im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier nicht dargestellt.

Folgende Subgruppenanalysen wurden post-hoc durchgeführt:

- Geschlecht
- Alter (13 – 14 Jahre / 15 – 17 Jahre)
- Krankheitsschwere (gemessen als EDSS-Wert zu Baseline von 0 / EDSS-Wert >0)

Für die Subgruppen

- Region und
- Ethnie

wurde die notwendige Mindestanforderung von 10 Patienten oder 10 Ereignisse in der Subgruppe gemäß den Vorgaben des G-BA nicht erreicht. Daher fand keine Auswertung statt und diese Subgruppen sind nicht im Nutzenbewertungsdossier dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CONNECT	ja	ja	Teil 1: abgeschlossen	Teil 1: 96 Wochen Datenschnitt: 25.03.2021	Teil 1: <ul style="list-style-type: none"> • DMF, oral, 240 mg BID • IFN β-1a, i. m. 30 μg einmal wöchentlich
800MS301	nein	ja	laufend	96 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • DMF, oral, 240 mg BID und Placebo Injektion SC einmal pro 2 Wochen • Peginterferon Beta-1a 125 μg SC einmal pro 2 Wochen und Placebo Kapsel BID • Placebo Injektion einmal pro 2 Wochen und Placebo Kapsel BID
109MS309	nein	ja	abgebrochen	96 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • DMF, oral, 240 mg BID • Placebo, oral, BID

BID: Bis In Die (zweimal täglich); DMF: Dimethylfumarat; i. m.: intramuskulär; IFN β -1a: Interferon beta-1a; RCT: Randomized Controlled Trial; SC: subkutan

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

Die Information hat den Stand vom 19.04.2022.

Zudem wurde die Studie FOCUS (109MS202) identifiziert. Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine prospektive, offene, nicht-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von DMF auf MRT-Läsionen bei pädiatrischen Patienten (Alter 13 bis 17 Jahre) mit RRMS untersucht. Die Dauer der Studie beträgt 24 Wochen. Die Studie wurde für die Indikationserweiterung durch

die EMA herangezogen. Aufgrund der zu kurzen Dauer wird die Studie FOCUS nicht weiter betrachtet.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
800MS301	A3: Vergleichstherapie A8: Studienstatus (keine Daten vorhanden)
109MS309	A3: Vergleichstherapie A8: Studienstatus (abgebrochen)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

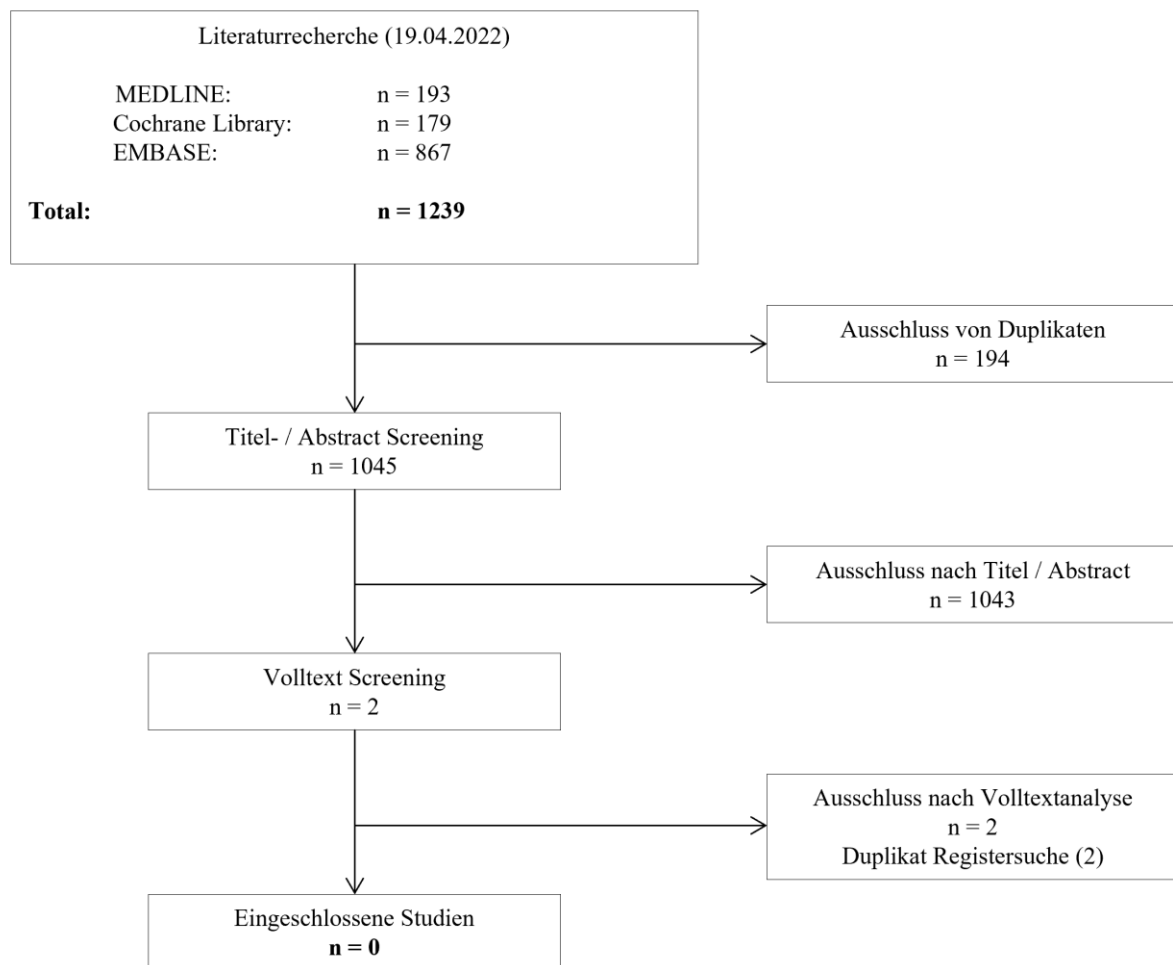


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT ergab insgesamt 1 239 Treffer. Nach Ausschluss von 194 Dubletten wurde die verbliebenen 1 045 Treffer von 2 Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung nach Relevanz selektiert. Nach erfolgtem Screening der Titel- und – sofern vorhanden – Abstracts wurden 1043 Treffer ausgeschlossen. Es wurden 2 Treffer im Volltext gesichtet und beide Treffer als Duplikate der Registersuche ausgeschlossen. Es konnte keine relevante Publikation identifiziert werden. Die Suchstrategien sind Anhang 4-A dokumentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CONNECT	clinicaltrials.gov: [42] EUCTR: [43] ICTRP: [44; 45]	ja	nein	Teil 1: abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EUCTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 19.04.2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamen Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 19.04.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CONNECT	ja	ja	nein	ja [46]	ja [42-45]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamen Bundesausschuss</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CONNECT	Teil 1: offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie	Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahren mit RRMS	Teil 1: 1. DMF, oral, 240 mg BID (79 Patientinnen und Patienten randomisiert, 78 Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Studienmedikation) 2. IFN β-1a, i. m., 30 µg einmal wöchentlich (77 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert, 72 Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Studienmedikation)	Teil 1: ca. 106 Wochen • Screening-Zeitraum von bis zu 6 Wochen • Behandlungszeitraum von 96 Wochen • Sicherheits-Follow-up ca. 4 Wochen (für Patientinnen und Patienten, die nicht mit Teil 2 weitermachen möchten)	Die Studie wurde an 63 Studienzentren durchgeführt, in 44 Studienzentren wurden Patientinnen und Patienten rekrutiert. Studienzentren befinden sich in: Belgien, Bulgarien, Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Kuwait, Polen, Serbien, Spanien, Schweden, Türkei, Vereinigtes Königreich Zeitraum: Erster Patient / erste Patientin behandelt: 28.08.2014 Ende der Studie (Teil 1): 12.11.2020	Teil 1: <i>Primärer Endpunkt:</i> • Anteil von Patientinnen und Patienten, welche frei von neuen oder neu vergrößerten T2-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 96 sind. <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> • Todesfälle • Krankheits-schübe • Behinderung • BVMT-R • SDMT • PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Datenschnitt (Teil 1): 25. März 2021 Voraussichtliches Ende (Teil 2): 08.09.2025	<ul style="list-style-type: none"> • PedsQL™ Quality of Life Scale • Sicherheit
<p>BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; DMF: Dimethylfumarat; i. m.: intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis); SDMT: Symbol Digit Modalities Test</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DMF	IFN β -1a
CONNECT	<u>Anfangsdosis:</u> Zweimal täglich 120 mg DMF p. o. als Kapsel. <u>Nach 7 Tagen:</u> Zweimal täglich 240 mg DMF p. o. als Kapsel. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über einen Zeitraum von 96 Wochen.	<u>Titration über 4 Wochen:</u> Anfangsdosis 7,5 μ g IFN β -1a, Erhöhung der Dosis um 7,5 μ g jede Woche über 3 Wochen, bis die volle Dosis erreicht wird. <u>Enddosis:</u> einmal wöchentlich 30 μ g IFN β -1a i. m. als Injektion. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über einen Zeitraum von 96 Wochen.
DMF: Dimethylfumarat; i. m.: intramuskulär; IFN β -1a: Interferon beta-1a; mg: Milligramm; p. o.: per os		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	Gesamt N = 135
Alterskategorie, n (%)			
13 – 14 Jahre	18 (25)	14 (22)	32 (24)
15 – 17 Jahre	53 (75)	50 (78)	103 (76)
Alter (Jahre)			
n	71	64	135
MW (SD)	15,2 (1,25)	15,4 (1,06)	15,3 (1,16)
MW (SE)	15,2 (0,15)	15,4 (0,13)	15,3 (0,10)
Median	15,0	16,0	15,0
25 % - 75 % Perzentil	14,0; 16,0	15,0; 16,0	15,0; 16,0
Min.; Max.	13; 17	13; 17	13; 17
Geschlecht, n (%)			
Männlich	21 (30)	18 (28)	39 (29)
Weiblich	50 (70)	46 (72)	96 (71)
Ethnie, n (%)			
Weiß	9 (13)	13 (20)	22 (16)
Asiatisch	1 (1)	1 (2)	2 (1)
Aufgrund von Vertraulichkeitsvorschriften nicht berichtet	25 (35)	24 (38)	49 (36)
Andere	3 (4)	0	3 (2)
Nicht bekannt/fehlend ^a	33 (46)	26 (41)	59 (44)

Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Region, n (%)			
Europa	59 (83)	61 (95)	120 (89)
Nicht Europa	12 (17)	3 (5)	15 (11)
Körpergewicht (kg)			
n	71	64	135
MW (SD)	65,6 (14,82)	65,4 (12,89)	65,5 (13,89)
MW (SE)	65,6 (1,76)	65,4 (1,61)	65,5 (1,20)
Median	63,5	65,7	64,0
25 % - 75 % Perzentil	54,5; 74,1	54,2; 71,2	54,4; 72,4
Min.; Max.	40; 112	42; 101	40; 112
Körpergröße (cm)			
n	70 ^b	64	134
MW (SD)	165,2 (7,63)	166,8 (7,98)	165,9 (7,81)
MW (SE)	165,2 (0,91)	166,8 (1,00)	165,9 (0,67)
Median	164,8	165,1	165,0
25 % - 75 % Perzentil	160,0; 170,0	161,8; 172,0	161,0; 172,0
Min.; Max.	143; 180	150; 185	143; 185
BMI (kg/m²)			
n	70 ^b	64	134
MW (SD)	24,0 (4,76)	23,5 (3,95)	23,7 (4,38)
MW (SE)	24,0 (0,57)	23,5 (0,49)	23,7 (0,38)
Median	23,2	22,9	23,1
25 %-75 % Perzentil	20,2; 25,7	20,2; 26,1	20,2; 26,0
Min.; Max.	16; 35	17; 39	16; 39
Dominierende Hand			
Links	5 (7)	8 (13)	13 (10)
Rechts	64 (90)	56 (88)	120 (89)
Fehlend	2 (3)	0	2 (1)
<p>^aBei der Dokumentation der Ethnie gab es neben den oben genannten Auswahlmöglichkeiten auch „Nicht bekannt/fehlend“, was von vielen Patientinnen und Patienten ausgewählt wurde und daher die Ethnie nicht berichtet ist.</p> <p>^bFür einen Patienten/eine Patientin wurde die Körpergröße nicht berichtet und daher ist auch die Berechnung des BMI nicht möglich.</p> <p>BMI: Body Mass Index; DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; Max.: Maximum; Min.: Minimum; mITT: modified intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Population; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Merkmal; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

Tabelle 4-14: Krankheitsvorgeschichte der Studienpopulationen: Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie CONECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Zeit seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome (Jahre)			
n	70	64	134
MW (SD)	1,6 (1,55)	1,2 (1,32)	1,4 (1,45)
MW (SE)	1,6 (0,18)	1,2 (0,16)	1,4 (0,13)
Median	1,0	1,0	1,0
25 %-75 % Perzentil	1,0; 2,0	0,0; 1,0	1,0; 2,0
Min.; Max.	0; 8	0; 6	0; 8
Zeit seit der MS-Diagnose (Jahre)			
n	70	64	134
MW (SD)	0,8 (1,23)	0,5 (0,69)	0,7 (1,02)
MW (SE)	0,8 (0,15)	0,5 (0,09)	0,7 (0,09)
Median	0,5	0	0,0
25 %-75 % Perzentil	0,0; 1,0	0,0; 1,0	0,0; 1,0
Min.; Max.	0; 7	0; 4	0; 7
Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten			
0	0	2 (3)	2 (1)
1	40 (56)	33 (52)	73 (54)
2	17 (24)	23 (36)	40 (30)
3	10 (14)	6 (9)	16 (12)
≥ 4	3 (4)	0	3 (2)
n	70	64	134
MW (SD)	1,7 (0,97)	1,5 (0,71)	1,6 (0,86)
MW (SE)	1,7 (0,12)	1,5 (0,09)	1,6 (0,07)
Median	1,0	1,0	1,0
25 %-75 % Perzentil	1,0; 2,0	1,0; 2,0	1,0; 2,0
Min.; Max.	1; 5	0; 3	0; 5
Anzahl an Schüben in den vergangenen 2 Jahren			
0	0	2 (3)	2 (1)
1	24 (34)	21 (33)	45 (33)
2	32 (45)	31 (48)	63 (47)
3	10 (14)	8 (13)	18 (13)
≥ 4	4 (6)	2 (3)	6 (4)

Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
n	70	64	134
MW (SD)	2,0 (1,19)	1,8 (0,94)	1,9 (1,07)
MW (SE)	2,0 (0,14)	1,8 (0,12)	1,9 (0,09)
Median	2,0	2,0	2,0
25 %-75 % Perzentil	1,0; 2,0	1,0; 2,0	1,0; 2,0
Min.; Max.	1; 7	0; 6	0; 7
Anzahl an Schüben in den vergangenen 3 Jahren			
0	0	2 (3)	2 (1)
1	21 (30)	18 (28)	39 (29)
2	33 (46)	34 (53)	67 (50)
3	11 (15)	6 (9)	17 (13)
≥ 4	5 (7)	4 (6)	9 (7)
n	70	64	134
MW (SD)	2,1 (1,22)	1,9 (1,01)	2,0 (1,13)
MW (SE)	2,1 (0,15)	1,9 (0,13)	2,0 (0,10)
Median	2,0	2,0	2,0
25 %-75 % Perzentil	1,0; 2,0	1,0; 2,0	1,0; 2,0
Min.; Max.	1; 7	0; 6	0; 7
Zeit seit dem letzten Schub vor der Studie (Monate)			
n	70	63	133
MW (SD)	4,9 (2,84)	4,7 (2,87)	4,8 (2,85)
MW (SE)	4,9 (0,34)	4,7 (0,36)	4,8 (0,25)
Median	4,0	4,0	4,0
25 %-75 % Perzentil	2,0; 6,0	3,0; 6,0	3,0; 6,0
Min.; Max.	2; 13	1; 13	1; 13
EDSS-Wert zu Baseline			
0	21 (30)	19 (30)	40 (30)
1,0	24 (34)	15 (23)	39 (29)
1,5	6 (8)	15 (23)	21 (16)
2,0	13 (18)	9 (14)	22 (16)
2,5	4 (6)	3 (5)	7 (5)
3,0	1 (1)	1 (2)	2 (1)
3,5	0	0	0
4,0	0	2 (3)	2 (1)
4,5	0	0	0

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

Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
5,0	2 (3)	0	2 (1)
> 5,0	0	0	0
\geq 2,0	64 (90)	58 (91)	122 (90)
< 2,0	7 (10)	6 (9)	13 (10)
n	71	64	135
MW (SD)	1,2 (1,06)	1,2 (0,97)	1,2 (1,01)
MW (SE)	1,2 (0,13)	1,2 (0,12)	1,2 (0,09)
Median	1,0	1,0	1,0
25 %-75 % Perzentil	0,0; 2,0	0,0; 1,5	0,0; 2,0
Min.; Max.	0; 5	0; 4	0; 5
Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zuvor MS-Medikamente eingenommen haben			
n (%)	19 (27)	22 (34)	41 (30)
Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine der folgenden Medikationen vor Studienbeginn erhalten haben, n (%)			
Insgesamt	12 (17)	7 (11)	19 (14)
Interferon beta-1a	8 (11)	3 (5)	11 (8)
Glatirameracetat	3 (4)	3 (5)	6 (4)
Interferon beta-1b	3 (4)	2 (3)	5 (4)
Natalizumab	2 (3)	0	2 (1)
Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine andere Medikationen vor Studienbeginn erhalten haben, n (%)			
Insgesamt	9 (13)	16 (25)	25 (19)
Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat (Natriumsalz)	5 (7)	5 (8)	10 (7)
Corticosteroide	2 (3)	6 (9)	8 (6)
Prednison	4 (6)	1 (2)	5 (4)
Methylprednisolon	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Dexamethason	0	1 (2)	1 (<1)
Plasmapherese	0	1 (2)	1 (<1)
Prednisolon	0	1 (2)	1 (<1)
Steroide	1 (1)	0	1 (<1)
DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN β -1a: Interferon beta-1a; Max.: Maximum; Min.: Minimum; mITT: modified intention to treat; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Population; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Merkmal; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			

Studie CONNECT	DMF	IFN β-1a	Gesamt
	N = 71	N = 64	N = 135
Quelle: Anhang 4-G			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign und -Durchführung

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von DMF zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahren mit RRMS wird die Studie CONNECT (109MS306) herangezogen. Es handelt sich bei der Studie CONNECT um die pädiatrische Zulassungsstudie, die sich aus zwei Teilen zusammensetzt: Teil 1 der CONNECT ist eine offene, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie, bei dem die Patientinnen und Patienten entweder in den DMF-Arm oder in den IFN β -1a-Arm randomisiert wurden. Dieser Teil der Studie ist auch Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers. Teil 2 der Studie stellt eine optionale offene Langzeitbeobachtung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von DMF dar. Alle Patientinnen und Patienten aus Teil 1 hatten nach dem 96-wöchigen Behandlungszeitraum die Möglichkeit an Teil 2 teilzunehmen und DMF weiter zu nehmen oder zu DMF zu wechseln.

Die Haupteinschluss- und Hauptausschlusskriterien der Studie CONNECT sind in Tabelle 4-15 aufgeführt.

Tabelle 4-15: Haupteinschluss- und Hauptausschlusskriterien der Studie CONNECT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CONNECT
Haupteinschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Körpergewicht von ≥ 30 kg - Diagnose von RRMS gemäß der International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group Kriterien (IPMSSG) für pädiatrische MS [47] - Ambulant mit einem EDSS-Wert zwischen 0 und einschließlich 5,5 - Mindestens eine der folgenden drei Konditionen: <ul style="list-style-type: none"> o Mindestens 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag 1. Zusätzlich zeigt ein vorheriges Gehirn-MRT Läsionen in Übereinstimmung mit MS oder o Mindestens 2 Schübe innerhalb der letzten 24 Monate vor Tag 1. Zusätzlich zeigt ein vorheriges Gehirn-MRT Läsionen in Übereinstimmung mit MS oder o Evidenz von Gd-anreichernden Läsionen im Gehirn auf einem MRT, welches innerhalb der letzten 6 Wochen vor Tag 1 durchgeführt wurde. - Neurologisch stabil, ohne Anzeichen eines Schubes innerhalb von 50 Tagen vor Tag 1 und keiner Evidenz einer Therapie mit Kortikosteroiden innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1.
Hauptausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Primär-progrediente, sekundär-progrediente oder progredient-schubförmige MS (nach den Definitionen von Lublin und Reingold, 1996 [48]) - Ein MS Schub, welcher innerhalb von 50 Tagen vor Tag 1 und/oder der Patient hat sich von einem Schub vor Tag 1 noch nicht stabilisiert. - Jegliche vorherige Behandlung mit Fumaderm® oder DMF. - Vorherige Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> o Vollständige lymphoide Bestrahlung o Cladribin o T-Zell oder T-Zell Rezeptor Impfung o jeglichen therapeutischen monoklonalen Antikörpern mit Ausnahme von Rituximab oder Natalizumab. - Vorherige Behandlung innerhalb von 12 Monate vor Tag 1 mit Mitoxantron, Cyclophosphamid, Rituximab. - Vorherige Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1 mit: Fingolimod, Teriflunomid, Natalizumab, Cyclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Laquinimod, Immunglobulin i. v., Plasmapherese oder Zytapherese - Vorherige Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 mit: <ul style="list-style-type: none"> o Steroide (i. v. oder orale Kortikosteroid-Behandlung, einschließlich Wirkstoffe die möglicherweise über den kortikosteroiden Weg wirken [z. B. niedrig dosiertes Naltrexon]). o 4-Aminopyridin oder ähnliche Produkte (mit Ausnahme von Patienten auf einer stabilen Dosis verzögert-freigesetztem Fampridin über 3 Monate).
<p>DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; i. v.: intravenös; IPMSSG: International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; RCT: Randomized Controlled Trial; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)</p>	

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Abschluss aller Beurteilungen zu Baseline und nach Bestätigung der Eignung gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Prüfarzt / die Prüfarztin zu Baseline-Visite (Tag 1) mithilfe eines „Interactive Voice/Web Response System“ (IXRS) randomisiert. Bei der Randomisierung wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme:

1. DMF, oral, 240 mg zweimal täglich (BID)
2. IFN β -1a, intramuskulär (i. m.), 30 μ g einmal wöchentlich

aufgeteilt. Es erfolgte keine Verblindung, da es sich um eine offene Studie handelt. Das offene Studiendesign wurde gewählt, um die Komplexität und den Aufwand für die Studienteilnehmer zu verringern.

In Teil 1 der Studie CONNECT wurden insgesamt 156 Patientinnen und Patienten randomisiert (79 Patientinnen und Patienten in den DMF-Arm und 77 Patientinnen und Patienten in den IFN β -1a-Arm). Von diesen Patientinnen und Patienten erhielten 150 mindestens eine Dosis der Studienmedikation, wobei 78 Patientinnen und Patienten DMF und 72 Patientinnen und Patienten IFN β -1a erhielten. Es wurden mehr randomisierte Patientinnen und Patienten im IFN β -1a-Arm (5 Patientinnen und Patienten) nicht mit der Studienmedikation behandelt als im DMF-Arm (1 Patient oder Patientin). Dies ist auf das offene Studiendesign und die Applikationsart von IFN β -1a zurückzuführen. Alle Patientinnen und Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme erst nach Kenntnis der Zuteilung zurück.

Für die beiden Studienmedikationen gab es, entsprechend der Fachinformation, jeweils unterschiedliche Einnahmeschemata [1; 49]. DMF wird in Form von Kapseln bereitgestellt und oral eingenommen. Patientinnen und Patienten nehmen 1 Kapsel oral mit einer Dosis von 120 mg BID die ersten 7 Tage ein und nachfolgend 1 Kapsel oral mit einer Dosis von 240 mg BID. Sie werden angewiesen jede Kapsel DMF im Ganzen und unzerkaut einzunehmen. Die Kapsel und ihr Inhalt dürfen nicht zerstoßen, geteilt, aufgelöst, ausgesaugt oder zerkaut werden, da die enterale Beschichtung der Mikrotabletten irritative Effekte auf den Magen vorbeugt. Wenn es unmöglich sein sollte, die Tablette im Ganzen einzunehmen, so kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt unmittelbar vor dem Verzehr mit der Mahlzeit vermischt werden.

IFN β -1a wird als flüssig vorbefüllte Spritze (Luer-Lock) oder Autoinjektor (z. B. Avonex Pen[®]; in Ländern, in denen dieser zugelassen ist) bereitgestellt. Das Medikament wird von Patientinnen und Patienten selbst i. m. oder von einem Helfer verabreicht. Patientinnen und Patienten (oder durch einen Helfer) verabreichen sich IFN β -1a einmal wöchentlich, beginnend mit Tag 1. Die Dosis von IFN β -1a wird über die ersten 4 Wochen der Studiendauer titriert, hierfür wird das Avostartgrip[™]-Titrationskit verwendet. IFN β -1a startet mit einer Dosierung von 7,5 μ g und die Dosierung wird jede Woche für 3 Wochen um 7,5 μ g erhöht, bis die empfohlene Dosis von 30 μ g erreicht ist. Dies dient der Reduktion der Inzidenz und Schwere von grippeartigen Symptomen, die auftreten können, wenn IFN β -1a mit einer Dosierung von 30 μ g initiiert wird.

Die Behandlungszeit mit Verabreichung der Studienmedikation umfasste in Teil 1 der Studie CONNECT 96 Wochen. Zusätzlich gab es einen Screening-Zeitraum von bis zu 6 Wochen vor dem Behandlungszeitraum sowie ein Sicherheits-Follow-up von 4 Wochen für die Patientinnen und Patienten, die nicht weiter an Teil 2 der Studie teilnahmen.

Das Ende von Teil 1 der Studie war die letzte Studienvsiste des letzten Teilnehmers oder der letzten Teilnehmerin in Woche 96. Somit endete Teil 1 der Studie am 12. November 2020. Der Datenschnitt vom 25. März 2021 wurde für die Auswertung von Teil 1 der Studie verwendet. Teil 2 der Studie ist noch nicht beendet, das voraussichtliche Ende ist am 8. September 2025.

Das Ende von Teil 1 der Studie war der letzte Teilnehmer, der letzte Besuch für die endgültige Datenerhebung in Woche 96

Studienpopulation

In die Studie CONNECT wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten zwischen 10 und 18 Jahren mit RRMS eingeschlossen. Da die vorliegende Zulassung von DMF im Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten ab 13 Jahren umfasst, werden nur die Studienergebnisse für diese Studienpopulation (N = 135) berücksichtigt, im Folgenden als mITT-Population bezeichnet.

Zu Studienbeginn wurden 156 Patientinnen und Patienten zwischen 10 und 18 Jahren eingeschlossen. Nach der Randomisierung in Teil 1 verließen insgesamt 6 Patientinnen und Patienten die Studie, ohne eine Dosis der Studienmedikation erhalten zu haben. Davon war ein Patient oder eine Patientin im DMF-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im IFN β -1a-Arm. Für diese Patientinnen und Patienten fand keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten statt, weil keine weiteren Studienvsiten in Anschluss folgten. Da die meisten Studienabbrecher im IFN β -1a-Arm waren, würde eine Imputation des IFN β -1a-Arm im Vergleich zu DMF schlechtere Werte generieren, wodurch DMF bevorteilt werden würde. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten als zu bewertende Patientenpopulation gezeigt.

Es werden als mITT alle Patientinnen und Patienten zwischen 13 und 18 Jahren gezeigt, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (insgesamt: N = 135; DMF: N = 71, IFN β -1a: N = 64). Für diese Patienten liegen Erhebungen der patientenrelevanten Endpunkte vor. Hierbei handelt es sich ebenfalls um die Patientenpopulation, die zur Darstellung der Sicherheitsendpunkte herangezogen wird.

Die Patientinnen und Patienten in der mITT-Population waren im Mittel 15,3 Jahre (Standardabweichung [SD] = 1,16) alt, davon 32 (24 %) 13- bis 14-Jährige und 103 (76 %) 15- bis 17-Jährige. Der Großteil der mITT-Population war weiblich (N = 96, 71 %), wog 65,5 kg (SD = 13,89), bei einem Body Mass-Index (BMI) von 23,7 (SD = 4,38) und kam aus Europa (N = 120, 89 %). Die ersten MS-Symptome wurden im Mittel 1,4 Jahren (SD = 1,45) vor Erhebung der Krankheitsgeschichte (Screening-Visite) beobachtet und die Diagnose erfolgte im Schnitt vor 0,7 Jahren (SD = 1,02). Die durchschnittliche Anzahl der Schübe vor einem Jahr lag bei 1,6 (SD = 0,86), vor zwei Jahren bei 1,9 (SD = 1,07) und vor drei Jahren bei

2,0 (SD = 1,13). Der durchschnittliche EDSS-Baseline-Wert lag bei 1,2 (SD = 1,01). Seit dem letzten Schub vor der Studienteilnahme waren im Schnitt 4,8 Monate (SD = 2,85) vergangen. Von den pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurden 41 (30 %) vor Studienbeginn therapiert, am häufigsten mit IFN β -1a (11,8 %).

Im DMF-Arm hatten zu Baseline 21 Patientinnen und Patienten einen EDSS-Wert von 0 und im IFN β -1a-Arm 19 Patientinnen und Patienten. Insgesamt war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (30 % jeweils im DMF- sowie IFN β -1a-Arm). Diese Patientinnen und Patienten können sich beim Endpunkt „Behinderungsprogression“ zwar im Laufe der Studie nicht verbessern, aber eine Verhinderung der Krankheitsprogression ist ebenso ein wichtiges Studienziel.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie CONNECT sind geeignet, um auf den deutschen Versorgungskontext übertragen zu werden. Der Hauptteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten der mITT-Population der Studie CONNECT stammt aus Europa (89 %) und die Studie wurde unter anderem auch in drei deutschen Studienzentren durchgeführt. Die Operationalisierungen der in den Studien erhobenen Endpunkte (z. B. Schübe und Behinderungsprogression) entsprechen den in Deutschland üblichen Operationalisierungen.

Für die Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurden die Patientencharakteristika der mITT-Population mit publizierten Charakteristika von Patientinnen und Patienten verglichen. Da nur wenig geeignete Daten aus Deutschland zur RRMS bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten vorliegen, wurde die Übertragbarkeit auch durch geeignete Publikationen mit internationalem Kontext unterstützt.

In die Studie CONNECT wurden Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 18 Jahren mit RRMS eingeschlossen, im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier jedoch entsprechend der Zulassung für DMF nur Patientinnen und Patienten ab 13 Jahren betrachtet. In der nach Studienbericht definierten Altersgruppe von 13 bis 14 Jahren waren 24 % der Patientinnen und Patienten und in der Altersgruppe von 15 bis 17 Jahren 76 % der Patientinnen und Patienten. Diese in der Studie auftretende Altersverteilung entspricht auch epidemiologischen Untersuchungen, wonach das Auftreten von MS-Symptomen und die damit verbundene Diagnosestellung vor der Adoleszenz sehr selten ist und später stark ansteigt [17].

Es wurden in der Studie CONNECT in die mITT 71 % Mädchen und 29 % Jungen eingeschlossen. In einer im Jahr 2021 veröffentlichten epidemiologischen Analyse wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren Daten zur Prävalenz der pädiatrischen MS in Deutschland gesammelt [50]. Diese Daten zeigen, dass auch in Deutschland eine MS-Diagnose häufiger bei Mädchen als bei Jungen gestellt wurde. Während vor der Pubertät das Verhältnis von Mädchen zu Jungen noch relativ ausgeglichen ist, sind in der Altersgruppe der 15- bis 17-Jährigen Mädchen deutlich häufiger als Jungen betroffen, mit einem Verhältnis von 2,47:1 [50], was umgerechnet 71 % entspricht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellte Studienpopulation (mITT) mit den deutschen pädiatrischen RRMS-Patientinnen und -Patienten vergleichbar ist und somit eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von DMF bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (10 – 18 Jahre) mit RRMS.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Abschluss aller Beurteilungen zu Baseline und nach Bestätigung der Eignung gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Prüfarzt / die Prüfarztin zu Baseline (Baseline-Visite, Tag 1) randomisiert. Keine Patientinnen und Patienten begannen die Behandlung vor Randomisierung und Zuteilung einer einzigartigen Identifikationsnummer. Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein IXRS generiert.

Geeignete Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme DMF (oral, 240 mg BID) oder IFN β 1a, i. m., 30 μ g einmal wöchentlich) randomisiert. Die Randomisierung wurde danach stratifiziert, ob der Patient /die Patientin in den 4 Wochen vor Studienbeginn eine Behandlung mit IFN β -1a oder Glatirameracetat erhalten hat und in Übereinstimmung mit den folgenden Altersgruppen:

- 10 bis < 13 Jahre

- 13 bis < 15 Jahre
- 15 bis < 18 Jahre

Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet. Ein Double-Dummy-Design der Studie wäre eine zu große Belastung für die Kinder.

Die Wirksamkeitsanalysen mittels MRT wurden durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales MRT-Zentrum beurteilt. Für die Erhebung des EDSS-Scores wurde der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin oder ein/e zertifizierte/r EDSS-Bewerter/in eingesetzt.

Der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin ist gegenüber der Behandlung und den UEs, Begleitmedikation, Laborwerten, MRT-Scandaten und jeglichen weiteren Daten verblindet, die das Potential besitzen die Behandlungszuweisung aufzudecken. Der untersuchende und der behandelnde Neurologe / die untersuchende und die behandelnde Neurologin sind nicht austauschbar, auch nicht für unterschiedliche Patientinnen und Patienten.

Der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin darf den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin über neue Befunde aus der Untersuchung unterrichten, da diese wichtig für die Routinebehandlung des Patienten /der Patientin (z. B. des medizinischen Managements von Schüben) sein können.

Eine gegenseitige Beeinflussung von behandelnden Neurologinnen oder Neurologen und den verblindeten untersuchenden Neurologinnen / Neurologen, die die EDSS-Beurteilung durchführten, ist nahezu ausgeschlossen. Somit ist es gewährleistet, dass die fehlende Verblindung der Studie zu keiner Verzerrung der Studienergebnisse führt.

Die Berichterstattung aller Endpunkte war ergebnisunabhängig. Verzerrungspotenzial-beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenrelevante Endpunkte	CONNECT
Mortalität	
Todesfälle	•
Morbidität	
Krankheitsschübe	•
Behinderung	•
BVMT-R	•
SDMT	•
PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL™ Quality of Life Scale	•
Sicherheit	
UE	•
UE nach Schweregrad	•
SUE	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•
AESI	•
<p>•: Endpunkt wurde in der Studie erhoben</p> <p>AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; RCT: Randomized Controlled Trial; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

4.3.1.3.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1 Todesfälle - RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbeobachtungen erfasst. Todesfälle zählten im Verlauf der Studie zu den SUE und wurden ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitspopulation: Patientinnen und Patienten (13 Jahre oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. <p><u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von SUE begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Relevant für die Analyse sind jene UE (TEAE), die am Tag der ersten Dosis der Studienmedikation oder danach begannen oder sich verschlechterten. Dieser Zeitraum betrug für alle Patientengruppen 96 Wochen Behandlung. Eine Sicherheitsnachbeobachtung fand nicht später als Woche 100 statt und wurde für alle Teilnehmer durchgeführt, die die Teilnahme an Teil 2 der Studie nicht fortsetzten und für diejenigen, die die Studie vorzeitig beendeten nicht später als 4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Es wurden folgende Zeiträume für die Analysen berücksichtigt:</p> <p><u>Behandlungsperiode:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96 <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil verstorbener Patientinnen und Patienten <p><u>Statistische Methoden:</u> RR, OR, ARR und dazugehörige Konfidenzintervalle sowie der p-Wert wurden mit der Standard Wald-Methodik bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet, wobei OR und RR mit der modifizierten Wald-Methodik und ARR mit der korrigierten Wald-Methodik geschätzt wurden.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event (therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der Sicherheitspopulation vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Die Erfassung von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren, trotz des offenen Studiendesigns ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

In der Studie CONNECT sind keine Patienten oder Patientinnen verstorben.

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

4.3.1.3.2 Morbidität

4.3.1.3.2.1 Krankheitsschübe - RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt „Krankheitsschübe“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Ein Schub wurde wie folgt definiert:</p> <p>Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und von neuen objektiven neurologischen Befunden nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin begleitet werden. Die Patientinnen und Patienten müssen objektive Anzeichen eines Schubes bei der Untersuchung des untersuchenden Neurologen / der untersuchenden Neurologin haben, die das Ereignis bestätigen.</p> <p>Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich über Monate hin stufenweise verschlechtert haben, werden als Voranschreiten der Erkrankung und nicht als akuter Schub betrachtet. Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die sich weniger als 30 Tage nach dem Eintreten eines Schubes (nach obiger Definition) manifestieren, werden als Auswirkungen des gleichen Schubes betrachtet.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT-Population: Patientinnen und Patienten (13 Jahre alt oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsperiode: Tag 1 (Woche 1) bis einschließlich Woche 96 bei außerplanmäßigen Schub-Bewertungs-Visiten (Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin, wurden so schnell wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach Verdacht auf einen Schub durchgeführt) <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patientinnen und Patienten mit Schüben (Schubfrequenz) • Zeit bis zum ersten Schub • Jährliche Schubrate <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Schübe wurden als Schubfrequenz (0, 1, 2, 3, ≥ 4) pro Patientinnen und Patienten zusammengefasst, zusätzlich wurde der geschätzte Anteil an Patientinnen und Patienten, welche einen Schub in Woche 24, 48, 72 und Woche 96 erlitten haben, mittels Kaplan Meier-Methode berichtet. Der Anteil der schubfreien Patientinnen und Patienten, auf Basis der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wurde bis Woche 96 ebenfalls zusammengefasst, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen.</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Schub wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode dargestellt, dabei ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen, berücksichtigt. Sofern Patientinnen und Patienten während der Studie keinen Schub erlitten, wurden diese zum letzten Besuch zensiert. Das Hazard Ratio wurde mit einem Cox Proportional-Hazard-Modell berechnet, adjustiert nach der Schubrate zu Baseline (Anzahl der Schübe in den 3 Jahren vor dem Studieneintritt dividiert durch 3) sowie der Altersgruppe und dem EDSS-Wert zu Baseline. Ein Patient oder eine Patientin aus der DMF-Gruppe wurde aufgrund fehlender Angaben zu Schüben vor dem Studieneintritt von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Die adjustierte jährliche Schubrate für den jeweiligen Arm und das Rate Ratio wurde mit einer negativen binomialen Regression geschätzt, adjustiert nach der Schub-Rate zu Baseline (Anzahl</p>

der Schübe in den 3 Jahren vor dem Studieneintritt dividiert durch 3), dem EDSS-Score zu Baseline und der Altersgruppe). Ein Patient oder eine Patientin aus der DMF-Gruppe wurde aufgrund fehlender Angaben zu Schüben vor dem Studieneintritt von der Analyse ausgeschlossen.

Die unadjustierte jährliche Schubrate wurde berechnet als Gesamtanzahl der Schübe dividiert durch die Anzahl der Patientenjahre innerhalb der Studie.

Zusätzlich wurde die Schubrate pro Patient bzw. Patientin berechnet, indem die Anzahl der Schübe für diesen Patienten bzw. diese Patientin durch seine Anzahl der beobachteten Patientenjahre in der Studie geteilt wurde. Basierend auf diesen individuellen Schubraten wurde der Durchschnitt und Median dargestellt.

DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; mITT: modified intention to treat

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Krankheitsschübe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der mITT-Population vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome wurden durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin beurteilt. Wenn nach Meinung des behandelnden Neurologen/ der behandelnden Neurologin ein MS-Schub aufgetreten sein könnte, musste der Patient/die Patientin innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome ebenfalls von einem/einer untersuchenden Neurologen/Neurologin untersucht werden, der/die gegenüber der Behandlung verblindet war. Ein Schub musste durch neue objektive Befunde durch eine

Untersuchung des untersuchenden Neurologen / der untersuchenden Neurologin bestätigt werden. Die Beurteilung eines MRT erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales MRT-Zentrum.

Aus diesem Grund ist trotz des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zum ersten Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum ersten Schub		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Schüben, n (%)	20 (28)	29 (45)
Anteil an schubfreien Patientinnen und Patienten, n (%)	51 (72)	35 (55)
Zeit bis zum ersten Schub (Wochen) ^a		
10. Perzentil	23,3	6,7
25. Perzentil	52,9	23,7
Median [95 %-KI]	NA	94,4 [61,0; NA]
75. Perzentil	NA	NA
90. Perzentil	NA	NA
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten mit Schüben ^a; n (%) [95 %-KI]		
Woche 24	7 (10,2) [5,0; 20,2]	16 (26,2) [16,9; 39,2]
Woche 48	14 (20,5) [12,7; 32,2]	19 (31,4) [21,3; 44,8]
Woche 72	18 (26,7) [17,7; 39,1]	22 (37,1) [26,1; 50,8]
Woche 96	20 (29,9) [20,4; 42,5]	29 (51,6) [39,1; 65,5]

Zeit bis zum ersten Schub		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Geschätzter Anteil an schubfreien Patientinnen und Patienten ^a; [95 %-KI]		
Woche 24	61 (89,8) [79,8; 95,0]	43 (73,8) [60,8; 83,1]
Woche 48	52 (79,5) [67,8; 87,3]	38 (68,6) [55,2; 78,7]
Woche 72	46 (73,3) [60,9; 82,3]	32 (62,9) [49,2; 73,9]
Woche 96	30 (70,1) [57,5; 79,6]	15 (48,4) [34,5; 60,9]
Hazard Ratio ^{b, c}		
Hazard Ratio (DMF vs. IFN β-1a)	0,422	
[95 %-KI]	[0,232; 0,768]	
p-Wert	0,0047	
<p>^a Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen.</p> <p>^b Berechnung nach Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Schubrate zu Baseline (die Anzahl der Schübe in den 3 Jahren vor der Studie, geteilt durch 3), Altersgruppe und EDSS zu Baseline</p> <p>^c Ein Patient aus der DMF-Gruppe wurde aufgrund fehlender Angaben zu Schüben vor der Studie von den Analysen ausgeschlossen</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NA: not available (nicht verfügbar)</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

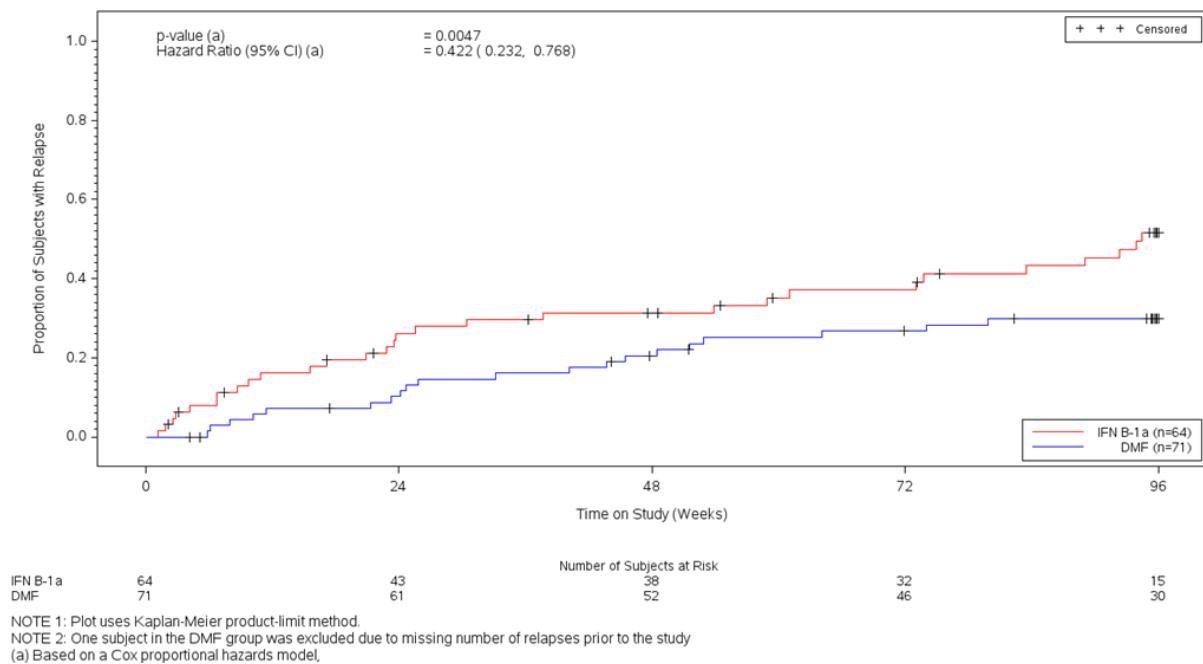


Abbildung 4-2: Zeit bis zum Schub in der Studie CONNECT

Quelle: Anhang 4-G

Ein Schub ist bei 28 % der Patientinnen und Patienten in der DMF-Gruppe aufgetreten und bei 45 % der Patientinnen und Patienten in der IFN β -1a-Gruppe. Die Zeit bis zum ersten Schub (in Wochen) war in der DMF-Gruppe statistisch signifikant länger als in der IFN β -1a-Gruppe.

Tabelle 4-23: Ergebnisse des Endpunktes „Jährliche Schubrate zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Jährliche Schubrate		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Anzahl Patientinnen und Patienten mit Schüben (Schubfrequenz); n (%)		
0	51 (72)	35 (55)
1	12 (17)	16 (25)
2	5 (7)	8 (13)
3	2 (3)	3 (5)
≥ 4	1 (1)	2 (3)
Jährliche Schubrate		
Anzahl an Schüben (gesamt)	32	52
Gesamtanzahl an nachfolgenden Patientenjahren	116,09	91,04
Jährliche Schubrate (unadjustiert) ^a	0,276	0,571
Jährliche Schubrate (adjustiert) ^{b, c} [95 %-KI] p-Wert	0,220 [0,130; 0,371] < 0,0001	0,596 [0,387; 0,917] 0,0186
DMF vs. IFN β-1a Rate Ratio ^{c, b} [95 %-KI] p-Wert	0,369 [0,200; 0,681] 0,0016	
Jährliche Schubrate auf Patienten- und Patientinnen-Ebene ^d		
n	71	64
MW (SD)	0,401 (1,0481)	0,767 (1,3236)
Median	0	0
Q1; Q3	0; 0,543	0; 1,173
Min; Max	0; 7,61	0; 7,45
^a Gesamtzahl der während der Studie aufgetretenen Schübe geteilt durch die Gesamtzahl der in der Studie verfolgten Patientenjahre ^b Geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells, adjustiert für Schubrate zu Baseline (die Anzahl der Schübe in den 3 Jahren vor der Studie, geteilt durch 3), Altersgruppe und EDSS zu Baseline ^c Ein Patient aus der DMF-Gruppe wurde aufgrund fehlender Angaben zu Schüben vor der Studie von den Analysen ausgeschlossen ^d Anzahl der Schübe für jeden Patienten geteilt durch die Anzahl der individuellen Patientenjahre DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung Quelle: Anhang 4-G		

Die jährliche Schubrate lag bei DMF bei 0,220 (adjustiert) und bei IFN β -1a bei 0,596 (adjustiert). Die jährliche Schubrate war in der DMF-Gruppe um 63 % signifikant niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe und es zeigt sich ein Vorteil unter DMF-Behandlung.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.2.2 Behinderung – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Behinderung“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Die Behinderung wird mittels der Expanded Disability Status Scale (EDSS) erfasst.</p> <p>Eine Behinderungsprogression ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Wert 0 Punkte: Anstieg des EDSS-Scores um mindestens 1,5 Punkte (über 12 oder 24 Wochen anhaltend). • Baseline-Wert $\geq 1,0$ Punkte: Anstieg des EDSS-Scores um mindestens 1,0 Punkte (über 12 oder 24 Wochen anhaltend). <p>Das Datum, an dem zum ersten Mal der Mindestwert im EDSS für eine Behinderungsprogression erreicht wird, ist das Datum des Beginns der Behinderungsprogression (vorläufige Progression).</p> <p>Eine Behinderungsverbesserung ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Wert 0 bis 5 Punkte: Abnahme des EDSS-Scores um mindestens 1 Punkt (über 12 oder 24 Wochen anhaltend). • Baseline-Wert > 5 Punkte: mindestens eine Abnahme des EDSS-Scores um 0,5 Punkte (über 12 oder 24 Wochen anhaltend). <p>Eine anhaltende Behinderungsverbesserung kann in einem Zeitraum beginnen, indem ein Schub auftritt, wird aber erst in einem schubfreien Zeitraum bestätigt.</p> <p>Die Bestätigung der Behinderungsprogression kann nach dem ersten Datum der alternativen MS-Medikation erfolgen. Eine vorläufige Behinderungsprogression wurde bestätigt, wenn der Mindestwert der EDSS-Veränderung bei der nächsten Studienvsiste nach 74 Tagen oder länger nach der ersten Beobachtung erreicht wurde.</p> <p>Die Zeit bis zur Behinderungsprogression wurde am ersten Tag der Einnahme einer alternativen MS-Medikation oder am letzten EDSS-Bewertungsdatum zensiert, es sei denn, eine Patientin oder ein Patient zeigte bei der letzten EDSS-Bewertung eine unbestätigte Progression. Ein Fortschreiten der Behinderungsprogression wurde bei einer Visite, bei der auch ein Schub auftrat, nicht bestätigt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass eine Patientin oder ein Patient mindestens 29 Tage nach Beginn eines protokolldefinierten Schubs einen Schub hatte. Wenn eine Patientin oder ein Patient die definierten Kriterien einer anhaltenden Progression erfüllte und auch einen Schub hatte, musste der Teilnehmer die definierten Mindestkriterien bei der anschließenden Visite erfüllen. Die EDSS-Scores wurden auch zur Bewertung herangezogen, um protokolldefinierte Schübe zu bestätigen.</p> <p>Wenn eine Patientin oder ein Patient vor Beginn einer alternativen MS-Medikation eine vorläufige Progression hatte, wird die entsprechende EDSS-Bewertung, die während der Einnahme alternativer MS-Medikamente durchgeführt wurde, verwendet, um die Bestätigung der Progression zu beurteilen (falls verfügbar). Andernfalls wird die Zeit bis zur Behinderungsprogression zum Zeitpunkt des Beginns alternativer MS-Medikamente zensiert. Die Progression muss vor oder am Ende der Visite der Behandlungsphase beginnen. Wenn eine Patientin oder ein Patient zur EoT-Visite der Studie eine vorläufige Progression hatte, wird seine Zeit bis zur Behinderungsprogression zu diesem Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Tod durch MS gilt als Progression. Wenn eine Patientin oder ein Patient zu diesem Zeitpunkt eine vorläufige Progression aufweist, zählt das Datum dieser vorläufigen Progression, wenn die Patientin oder der Patient keine vorläufige Progression aufweist, zählt das Datum des Todes.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die vor Abschluss von Woche 96 keinen Progress hatten oder die Studie vorzeitig beendet haben, werden bei ihrer letzten Visite in Teil 1 zensiert.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT-Population: Patientinnen und Patienten (13 Jahre alt oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Erhebungszeitraum:

- Tag 1 (Baseline)
- Woche 12 (\pm 5 Tage)
- Woche 24 (\pm 5 Tage)
- Woche 36 (\pm 5 Tage)
- Woche 48 (\pm 5 Tage)
- Woche 60 (\pm 5 Tage)
- Woche 72 (\pm 5 Tage)
- Woche 84 (\pm 5 Tage)
- Woche 6 (\pm 5 Tage)
- Bei außerplanmäßigen Schub-Bewertungs-Visiten (Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin, wurden so schnell wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach Verdacht auf einen Schub durchgeführt)

Variablen:

- Veränderung des EDSS-Wertes von der Baseline-Visite zu Woche 96
- Behinderungsprogression
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression (12-Wochen-Bestätigung)
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression (24-Wochen-Bestätigung)
 - Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression (gemessen als Anstieg des EDSS-Wertes, anhaltend für 12 Wochen)
 - Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression (gemessen als Anstieg des EDSS-Wertes, anhaltend für 24 Wochen)
- Behinderungsverbesserung
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsverbesserung (12-Wochen Bestätigung)
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsverbesserung (24-Wochen Bestätigung)
 - Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung (anhaltend für 12 Wochen)
 - Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung (anhaltend für 24 Wochen)

Statistische Methoden:

Der EDSS-Score und die Veränderung zu Baseline während der Behandlungsperiode wurden nach Patientengruppen und Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst (n, MW, SD, Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Min, Max, Max für kontinuierliche Variablen). Patienten, ohne Baseline-Wert, jedoch mit erfassten EDSS-Werten wurden für die jeweilige Visite deskriptiv mitgezählt. LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem EDSS-Score als abhängige Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem EDSS-Score zu der Baseline als Kovariaten. Das Hedges'g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in diesen Analysen nicht berücksichtigt.

Der geschätzte Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter und ohne bestätigte Behinderungsprogression, anhaltend für 12 und 24 Wochen, in Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96 wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen. Bei Zensierung oder keinem Ereignis zum jeweiligen Zeitpunkt kann der geschätzte Anteil (%) der Patienten und Patientinnen nicht bestimmt werden und wird durch NA ersetzt.

Die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression, anhaltend für 12 und 24 Wochen, wurde

auf Basis der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Das Hazard Ratio wurde mit einem Cox Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach der Altersgruppe und dem EDSS-Wert zu Baseline, berechnet.

Der geschätzte Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter und ohne bestätigte Behinderungsverbesserung anhaltend für 12 und 24 Wochen, in Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 und 96 wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen. Bei Zensierung oder keinem Ereignis zum jeweiligen Zeitpunkt kann der geschätzte Anteil (%) der Patienten und Patientinnen nicht bestimmt werden und wird durch NA ersetzt.

Die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsverbesserung, anhaltend für 12 und 24 Wochen, wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Das Hazard Ratio wurde mit einem Cox Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach der Altersgruppe und dem EDSS-Wert zu Baseline, berechnet.

DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EoT: End of Treatment; FS: Funktionssystemscore; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: modified intention to treat; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NA: not available (nicht verfügbar); SD: Standardabweichung

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Behinderung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der mITT-Population vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Für die Erhebung des EDSS-Scores wurde der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin oder ein/e zertifizierte/r EDSS-Bewerter/in eingesetzt, der/die gegenüber der Behandlung verblindet waren. Aus diesem Grund ist trotz des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse des Endpunktes „Veränderung zu Baseline im EDSS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung zu Baseline im EDSS				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g ^b [95 %-KI]
Baseline				
n (%)	71 (100)	64 (100)	-	-
MW (SD)	1,15 (1,061)	1,16 (0,967)		
Median	1,00	1,00		
Q1; Q3	0; 2,00	0; 1,50		
Min; Max	0; 5,0	0; 4,0		
Woche 96				
n (%)	54 (76)	39 (61)	-	-
MW (SD)	1,19 (1,195)	1,24 (1,135)		
Median	1,00	1,00		
Q1; Q3	0; 2,00	0; 2,00		
Min; Max	0; 5,5	0; 4,0		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	54 (76)	39 (61)	-0,12 [-0,517; 0,269] 0,5324	-0,163 [-0,576; 0,249]
MW (SD)	-0,02 (1,090)	0,14 (0,794)		
Median	0	0		
Q1; Q3	0; 0	0; 0		
Min; Max	-5,0; 3,5	-2,0; 2,5		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-0,01 (0,135) [-0,273; 0,262]	0,12 (0,166) [-0,212; 0,449]		
^a LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem EDSS Score als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem EDSS Score zu der Baseline als Kovariaten. ^b Das Hedges'g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; MD: Mittelwertdifferenz; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Anhang 4-G				

Es zeigte sich minimale Veränderung zu Baseline. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.2.2.1 Behinderungsprogression***Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression***

Tabelle 4-27: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Behinderungsprogression ^a ; n (%)	6 (8)	4 (6)
Anzahl Patientinnen und Patienten ohne eine Behinderungsprogression ^a ; n (%)	65 (92)	60 (94)
Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression bei Patientinnen und Patienten ^b (Wochen)		
10. Perzentil	NA	NA
25. Perzentil	NA	NA
Median [95 %-KI]	NA	NA
75. Perzentil	NA	NA
90. Perzentil	NA	NA
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression ^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 12	2 (3,0) [0,8; 11,4]	1 (1,6) [0,2; 10,7]
Woche 24	4 (6,0) [2,3; 15,1]	1 (1,6) [0,2; 10,7]
Woche 36	4 (6,0) [2,3; 15,1]	3 (5,2) [1,7; 15,3]
Woche 48	5 (7,5) [3,2; 17,2]	3 (5,2) [1,7; 15,3]
Woche 60	5 (7,5) [3,2; 17,2]	3 (5,2) [1,7; 15,3]
Woche 72	5 (7,5) [3,2; 17,2]	3 (5,2) [1,7; 15,3]
Woche 84	6 (9,5) [4,3; 20,0]	4 (7,5) [2,9; 19,0]
Woche 96	6 (9,5) [4,3; 20,0]	4 (7,5) [2,9; 19,0]

Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Behinderungsprogression^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 12	65 (97,0) [88,6; 99,2]	57 (98,4) [89,3; 99,8]
Woche 24	61 (94,0) [84,9; 97,7]	57 (98,4) [89,3; 99,8]
Woche 36	61 (94,0) [84,9; 97,7]	50 (94,8) [84,7; 98,3]
Woche 48	57 (92,5) [82,8; 96,8]	50 (94,8) [84,7; 98,3]
Woche 60	57 (92,5) [82,8; 96,8]	50 (94,8) [84,7; 98,3]
Woche 72	57 (92,5) [82,8; 96,8]	50 (94,8) [84,7; 98,3]
Woche 84	47 (90,5) [80,0; 95,7]	37 (92,5) [81,0; 97,1]
Woche 96	47 (90,5) [80,0; 95,7]	37 (92,5) [81,0; 97,1]
Hazard Ratio^c		
Hazard Ratio (DMF vs. IFN β-1a) [95 %-KI] p-Wert	1,218 [0,341; 4,341] 0,7616	
<p>^a Die Behinderungsprogression ist definiert als ein Anstieg des EDSS-Scores um mindestens einen Punkt gegenüber dem EDSS-Wert zu Baseline von $\geq 1,0$ Punkte, der 12 Wochen lang anhält, oder mindestens ein Anstieg des EDSS-Scores um 1,5 Punkte gegenüber dem EDSS-Wert zu Baseline von 0 Punkte, der für 12 Wochen anhält. Die Bestätigung der Behinderungsprogression kann nach dem ersten Datum der alternativen Medikation erfolgen.</p> <p>^b Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen.</p> <p>^c Berechnung nach Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Altersgruppe und EDSS zu Baseline</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NA: not available (nicht verfügbar)</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

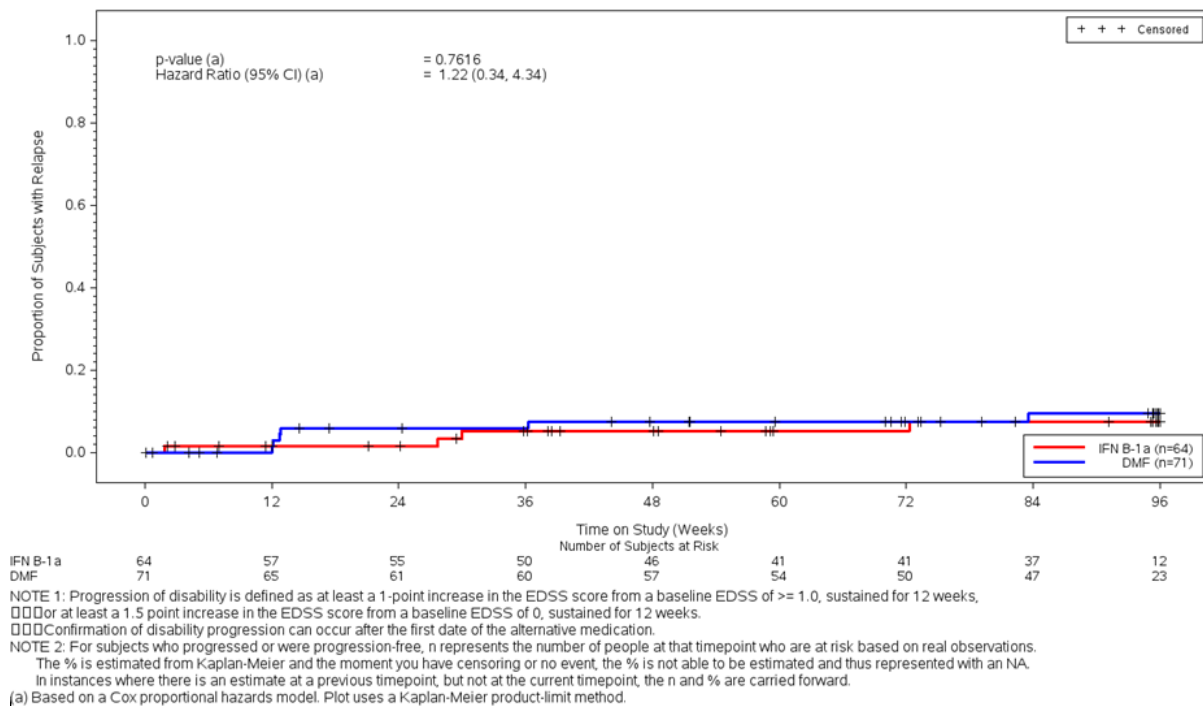


Abbildung 4-3: Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression

Quelle: Anhang 4-G

Insgesamt wurde bei 6 Patientinnen und Patienten in der DMF-Gruppe und bei 4 Patientinnen und Patienten in der IFN β -1a-Gruppe eine bestätigte 12-Wochen-Behinderungsprogression festgestellt. Das Hazard Ratio war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Behinderungsprogression ^a ; n (%)	3 (4)	4 (6)
Anzahl Patientinnen und Patienten ohne eine Behinderungsprogression ^a ; n (%)	68 (96)	60 (94)
Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression bei Patientinnen und Patienten ^b (Wochen)		
10. Perzentil	NA	NA
25. Perzentil	NA	NA
Median [95 %-KI]	NA	NA
75. Perzentil	NA	NA
90. Perzentil	NA	NA
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression ^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 24	3 (4,5) [1,5; 13,2]	1 (1,7) [0,2; 11,6]
Woche 36	3 (4,5) [1,5; 13,2]	3 (5,3) [1,7; 15,5]
Woche 48	3 (4,5) [1,5; 13,2]	3 (5,3) [1,7; 15,5]
Woche 60	3 (4,5) [1,5; 13,2]	3 (5,3) [1,7; 15,5]
Woche 72	3 (4,5) [1,5; 13,2]	3 (5,3) [1,7; 15,5]
Woche 84	3 (4,5) [1,5; 13,2]	4 (7,6) [2,9; 19,2]
Woche 96	3 (4,5) [1,5; 13,2]	4 (7,6) [2,9; 19,2]

Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Behinderungsprogression^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 24	62 (95,5) [86,8; 98,5]	55 (98,3) [88,4; 99,8]
Woche 36	62 (95,5) [86,8; 98,5]	50 (94,7) [84,5; 98,3]
Woche 48	62 (95,5) [86,8; 98,5]	50 (94,7) [84,5; 98,3]
Woche 60	62 (95,5) [86,8; 98,5]	50 (94,7) [84,5; 98,3]
Woche 72	62 (95,5) [86,8; 98,5]	50 (94,7) [84,5; 98,3]
Woche 84	62 (95,5) [86,8; 98,5]	37 (92,4) [80,8; 97,1]
Woche 96	62 (95,5) [86,8; 98,5]	37 (92,4) [80,8; 97,1]
Hazard Ratio^c		
Hazard Ratio (DMF vs. IFN β-1a) [95 %-KI] p-Wert	0,583 [0,128; 2,650] 0,4850	
<p>^aDie Behinderungsprogression ist definiert als ein Anstieg des EDSS-Scores um mindestens einen Punkt gegenüber dem EDSS-Wert zu Baseline von $\geq 1,0$ Punkte, der 24 Wochen lang anhält, oder mindestens ein Anstieg des EDSS-Scores um 1,5 Punkte gegenüber dem EDSS-Wert zu Baseline von 0 Punkte, der für 24 Wochen anhält. Die Bestätigung der Behinderungsprogression kann nach dem ersten Datum der alternativen Medikation erfolgen.</p> <p>^bBerechnung nach Kaplan-Meier-Methode, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen.</p> <p>^cBerechnung nach Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Altersgruppe und EDSS zu Baseline DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NA: not available (nicht verfügbar)</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

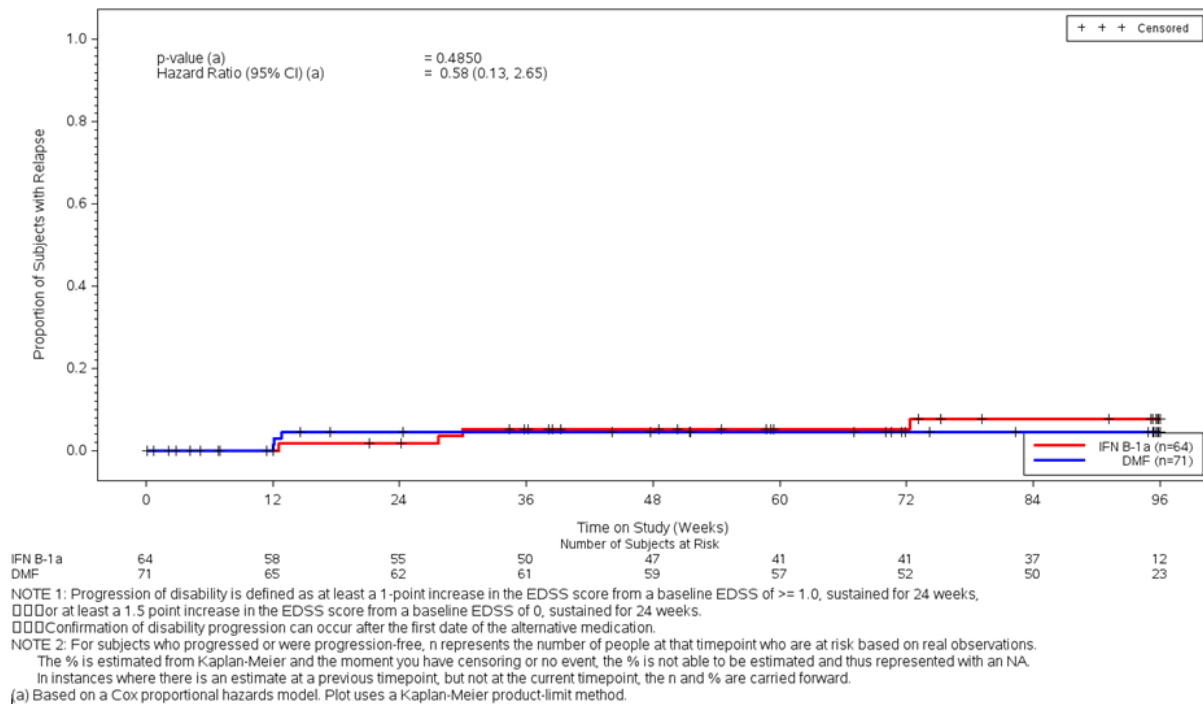


Abbildung 4-4: Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression

Quelle: Anhang 4-G

Es wurde bei 3 Patientinnen und Patienten in der DMF-Gruppe und bei 4 Patientinnen und Patienten in der IFN β -1a-Gruppe eine bestätigte 24-Wochen-Behinderungsprogression festgestellt. Das Hazard Ratio war nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ist zu betonen, dass im Indikationsbereich MS bei einer Studienpopulation wie den Kindern, nicht zu erwarten ist, dass die Behinderungsprogression innerhalb der Studiendauer große Veränderungen aufweist. Bei Kindern und Jugendlichen mit MS besteht in der Regel eine höhere Schubrate und eine höhere in der Kernspintomographie sichtbare subklinische Krankheitsaktivität. Die Erholung nach einem Schub ist aber schneller und vollständiger und die Zunahme des Behinderungsgrades langsamer. Dies wird auch von der Gesellschaft für Neuropädiatrie in ihrer Stellungnahme zum Beratungsgespräch bestätigt [5].

4.3.1.3.2.2 Behinderungsverbesserung***Zeit bis zur bestätigten Behinderungsverbesserung***

Tabelle 4-29: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Verbesserung der Behinderung ^a ; n (%)	18 (25)	7 (11)
Anzahl Patientinnen und Patienten ohne eine bestätigte Verbesserung der Behinderung ^a ; n (%)	53 (75)	57 (89)
Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung bei Patientinnen und Patienten ^b (Wochen)		
10. Perzentil	24,1	73,7
25. Perzentil	72,1	NA
Median [95 %-KI]	NA	NA
75. Perzentil	NA	NA
90. Perzentil	NA	NA
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsverbesserung ^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 12	5 (7,5) (3,2; 17,0),	0 (0) NA
Woche 24	7 (10,5) [5,2; 20,9]	3 (5,3) [1,7; 15,5]
Woche 36	10 (15,3) [8,5; 26,5]	4 (7,1) [2,7; 17,8]
Woche 48	16 (24,9) (16,0; 37,4)	5 (9,1) [3,9; 20,5]
Woche 60	16 (24,9) (16,0; 37,4)	5 (9,1) [3,9; 20,5]
Woche 72	17 (26,7) [17,5; 39,5]	5 (9,1) [3,9; 20,5]
Woche 84	17 (26,7) [17,5; 39,5]	7 (14,0) [6,9; 27,5]
Woche 96	18 (28,6) [19,0; 41,6]	7 (14,0) [6,9; 27,5]

Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten ohne bestätigte Behinderungsverbesserung^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 12	62 (92,5) [83,0; 96,8]	58 (NA) NA
Woche 24	58 (89,5) [79,1; 94,8]	53 (94,7) [84,5; 98,3]
Woche 36	54 (84,7) [73,5; 91,5]	49 (92,9) [82,2; 97,3]
Woche 48	46 (75,1) [62,6; 84,0]	45 (90,9) [79,5; 96,1]
Woche 60	44 (75,1) [62,6; 84,0]	39 (90,9) [79,5; 96,1]
Woche 72	40 (73,3) [60,5; 82,5]	39 (90,9) [79,5; 96,1]
Woche 84	38 (73,3) [60,5; 82,5]	34 (86,0) [72,5; 93,1]
Woche 96	14 (71,4) [58,4; 81,0]	9 (86,0) [72,5; 93,1]
Hazard Ratio^c		
Hazard Ratio (DMF vs. IFN β-1a) [95 %-KI] p-Wert	2,291 [0,951; 5,522] 0,0647	
<p>^a Die Behinderungsverbesserung ist definiert als eine Abnahme des EDSS-Scores um mindestens einen Punkt gegenüber dem EDSS-Wert zu Baseline von 0 bis 5 Punkte oder mindestens eine Abnahme des EDSS-Scores um 0,5 Punkte gegenüber einem EDSS-Wert zu Baseline von mindestens 5,5 Punkten oder mehr, die über 12 oder 24 Wochen anhält.</p> <p>Eine anhaltende Behinderungsverbesserung kann in einem Zeitraum beginnen, indem ein Schub auftritt, wird aber erst in einem schubfreien Zeitraum bestätigt.</p> <p>^b Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen. Bei Zensierung oder keinem Ereignis zum jeweiligen Zeitpunkt kann der geschätzte Anteil (%) der Patienten und Patientinnen nicht bestimmt werden und wird durch NA ersetzt.</p> <p>^c Berechnung nach Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Altersgruppe und EDSS zu Baseline</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NA: not available (nicht verfügbar)</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

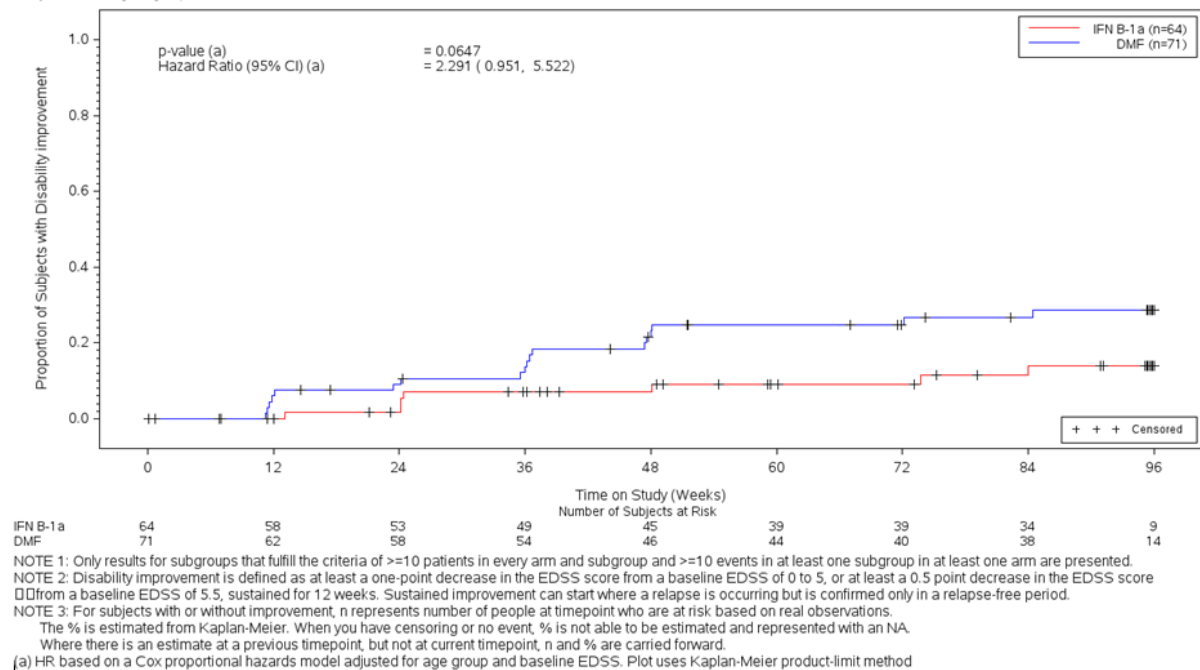


Abbildung 4-5: Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen-Behinderungsverbesserung

Quelle: Anhang 4-G

Es wurde bei 18 Patientinnen und Patienten in der DMF-Gruppe und bei 7 Patientinnen und Patienten in der IFN β -1a-Gruppe eine bestätigte 12-Wochen-Behinderungsverbesserung festgestellt. Das Hazard Ratio war nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Im DMF-Arm hatten zu Baseline 21 Patientinnen und Patienten einen EDSS-Wert von 0 und im IFN β -1a-Arm 19 Patientinnen und Patienten. Insgesamt war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (30 % jeweils im DMF- sowie IFN β -1a-Arm). Diese Patientinnen und Patienten können sich beim Endpunkt „Behinderungsverbesserung“ zwar im Laufe der Studie nicht verbessern, aber eine Verhinderung der Krankheitsprogression ist ebenso ein wichtiges Studienziel.

Tabelle 4-30: Ergebnisse des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Verbesserung der Behinderung ^a ; n (%)	14 (20)	2 (3)
Anzahl Patientinnen und Patienten ohne eine bestätigte Verbesserung der Behinderung ^a ; n (%)	57 (80)	62 (97)
Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung bei Patientinnen und Patienten ^b (Wochen)		
10. Perzentil	36,1	NA
25. Perzentil	NA	NA
Median [95 %-KI]	NA	NA
75. Perzentil	NA	NA
90. Perzentil	NA	NA
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter Behinderungsverbesserung ^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 24	4 (6,0) [2,3; 15,2]	1 (1,7) [0,2; 11,6]
Woche 36	7 (10,7) [5,3; 21,2]	1 (1,7) [0,2; 11,6]
Woche 48	13 (20,3) [12,3 32,4]	2 (3,8) [1,0; 14,3]
Woche 60	13 (20,3) [12,3 32,4]	2 (3,8) [1,0; 14,3]
Woche 72	14 (22,1) [13,7; 34,6]	2 (3,8) [1,0; 14,3]
Woche 84	14 (22,1) [13,7; 34,6]	2 (3,8) 1,0; 14,3]
Woche 96	14 (22,1) [13,7; 34,6]	2 (3,8) [1,0; 14,3]

Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Geschätzter Anteil an Patientinnen und Patienten ohne bestätigte Behinderungsverbesserung^b; n (%) [95 %-KI]		
Woche 24	61 (94,0) [84,8; 97,7]	55 (98,3) [88,4; 99,8]
Woche 36	57 (89,3) (78,8; 94,7)	52 (98,3) [88,4; 99,8]
Woche 48	49 (79,7) [67,6; 87,7]	47 (96,2) [85,7; 99,0]
Woche 60	47 (79,7) [67,6; 87,7]	40 (96,2) [85,7; 99,0]
Woche 72	42 (77,9) [65,4; 86,3]	40 (96,2) [85,7; 99,0]
Woche 84	40 (77,9) [65,4; 86,3]	37 (96,2) [85,7; 99,0]
Woche 96	16 (77,9) [65,4; 86,3]	10 (96,2) [85,7; 99,0]
Hazard Ratio^c		
Hazard Ratio (DMF vs. IFN β-1a) [95 % KI]	6,416 [1,450; 28,38]	
p-Wert	0,0143	
<p>^aDie Behinderungsverbesserung ist definiert als eine Abnahme des EDSS-Scores um mindestens einen Punkt gegenüber dem EDSS-Wert zu Baseline von 0 bis 5 Punkte oder mindestens eine Abnahme des EDSS-Scores um 0,5 Punkte gegenüber einem EDSS-Wert zu Baseline von mindestens 5,5 Punkten oder mehr, die über 12 oder 24 Wochen anhält.</p> <p>Eine nachhaltige Besserung kann dort einsetzen, wo ein Schub auftritt, wird aber erst in einem schubfreien Zeitraum bestätigt.</p> <p>^bBerechnung nach Kaplan-Meier-Methode, berücksichtigt ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie unter Risiko stehen.</p> <p>^cBerechnung nach Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Altersgruppe und EDSS zu Baseline</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NA: not available (nicht verfügbar)</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

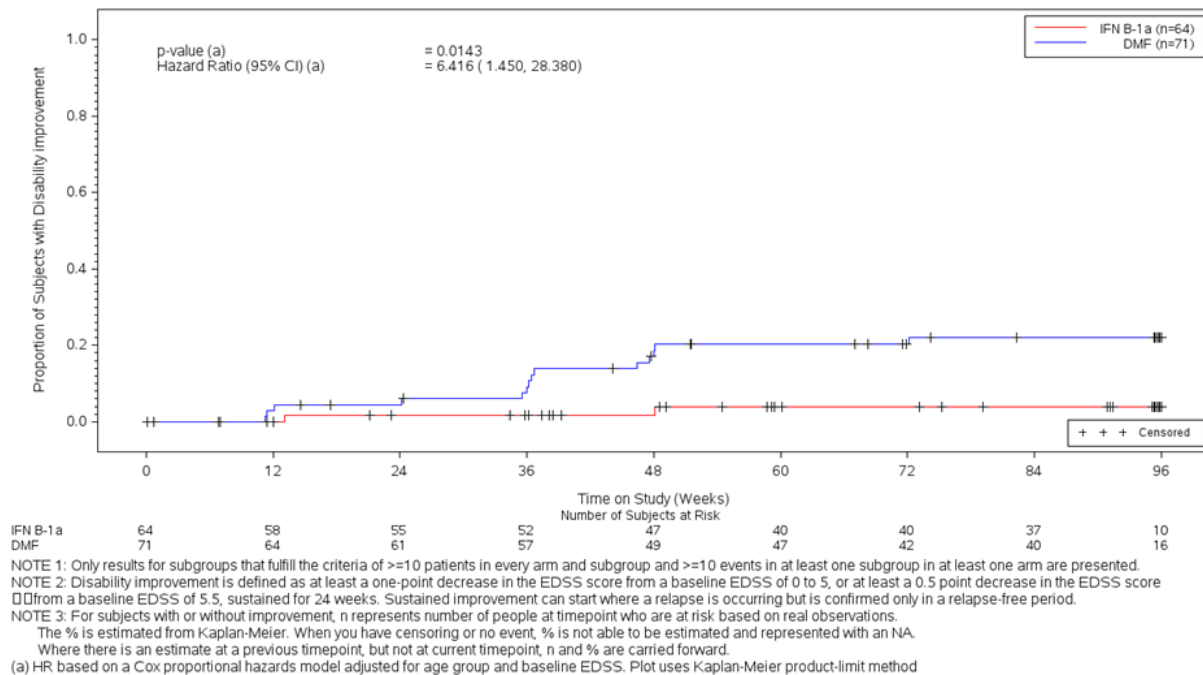


Abbildung 4-6: Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung

Quelle: Anhang 4-G

Es wurde bei 14 Patientinnen und Patienten in der DMF-Gruppe und bei 2 Patientinnen und Patienten in der IFN β -1a-Gruppe eine bestätigte 24-Wochen-Behinderungsverbesserung festgestellt. Die Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen-Behinderungsverbesserung (in Wochen) war in der DMF-Gruppe statistisch signifikant kürzer als in der IFN β -1a-Gruppe.

Im DMF-Arm hatten zu Baseline 21 Patientinnen und Patienten einen EDSS-Wert von 0 und im IFN β -1a-Arm 19 Patientinnen und Patienten. Insgesamt war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (30 % jeweils im DMF- sowie IFN β -1a-Arm). Diese Patientinnen und Patienten können sich beim Endpunkt „Behinderungsverbesserung“ zwar im Laufe der Studie nicht verbessern, aber eine Verhinderung der Krankheitsprogression ist ebenso ein wichtiges Studienziel.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.2.3 BVMT-R – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „BVMT-R“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Der Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) ist eine Screening-Methode, um bei MS-Patientinnen und -Patienten die kognitiven Fähigkeiten zu überprüfen sowie Veränderungen über einen längeren Zeitraum zu messen. Ein Anstieg der BVMT-R-Scores gegenüber dem Baseline-Wert deutet auf eine Verbesserung der Kognition hin.</p> <p>Den Patientinnen und Patienten wird für 10 Sekunden eine Vorlage mit sechs geometrischen Formen präsentiert. Die Figuren sind in einer Reihe von 2 x 3 Figuren angeordnet. Danach sollen diese Formen und ihre Lokalisation aus dem Gedächtnis so genau wie möglich auf ein leeres Blatt Papier gezeichnet werden. Es gibt insgesamt drei Durchgänge (Lernversuch 1 bis 3), während derer wiederholt die gleichen Formen gezeigt werden und die Patientinnen und Patienten eine neue Zeichnung anfertigen sollen.</p> <p>Diese Zeichnungen werden anschließend ausgewertet. Eine Figur, die sowohl in den Details als auch in der Position auf dem Papier korrekt ist, erhält eine Bewertung von 2 Punkten. Ist die Zeichnung nicht korrekt, aber dem Original ähnlich, oder korrekt, aber in der falschen Position, beträgt die Bewertung 1. Ist die Zeichnung falsch, beträgt die Bewertung 0 Punkte. Bei jedem Lernversuch können also 0 bis 12 Punkte erzielt werden.</p> <p>Der BVMT-R wird entsprechend der Anleitung des Manuals durchgeführt; bei jeder kognitiven Studienvisite wird dem Patienten eine andere Testversion präsentiert, um einen Lerneffekt möglichst gering zu halten. Von den sechs möglichen Versionen, wird bei der kognitiven Baseline-Untersuchung Form 1 des Testheftes verwendet, bei der nachfolgenden Visite Form 2 und bei der Abschlussuntersuchung Form 3.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT-Population: Patientinnen und Patienten (13 Jahre alt oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Baseline) • Woche 48 (± 5 Tage) • Woche 96 (± 5 Tage) <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquote für Woche 48 und Woche 96 • Veränderung zu Baseline: Woche 48 und Woche 96 • Responderanalyse: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer MCID von 15 % (dargestellt in Anhang 4-G) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>BVMT-R-Scores wurden für jeden der drei Lernversuche in den Wochen 48 und 96 für jede Behandlung unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Patienten, ohne Baseline-Wert, jedoch mit erfassten BVMT-R-Werten wurden für die jeweilige Visite deskriptiv mitgezählt. Die Veränderung zu Baseline wurde ebenfalls dargestellt. LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem BVMT-R Wert als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem BVMT-R Score zu der Baseline als Kovariaten. Das Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in diesen Analysen nicht berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Responderanalysen wurden RR, OR, ARR und dazugehörige Konfidenzintervalle sowie der p-Wert mit der Standard Wald-Methodik bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede</p>

<p>der Zellen angewendet, wobei OR und RR mit der modifizierten Wald-Methodik und ARR mit der korrigierten Wald-Methodik geschätzt wurden. Patienten mit einem Baseline-Wert, jedoch ohne einen Wert zum jeweiligen Zeitpunkt, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt als Non-Responder berücksichtigt. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; DMF: Dimethylfumarat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LS: Least Squares; MCID: minimal clinically important difference; mITT: modified intention to treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BVMT-R“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der mITT-Population vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Die Bearbeitung des BVMT-R wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung des BVMT-R durch den Patienten / die Patientin selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.

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

Tabelle 4-33: Rückläuferquote des BVMT-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rückläuferquote BVMT-R			
Rückläufer, n (%)^{a, b}	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Lernversuch 1, 2 und 3			
Baseline	41 (58)	37 (58)	78 (58)
Woche 48	50 (70)	44 (69)	94 (70)
Woche 96	51 (72)	40 (63)	91 (67)
^a n bezieht sich auf Patienten. ^b Rücklaufquoten beziehen sich auf die einzelnen Zeitpunkte. BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation Quelle: Anhang 4-G			

Zur Baseline-Visite wurde der BVMT-R im DMF-Arm und im IFN β -1a-Arm bei jeweils 58 % der Patientinnen und Patienten erhoben. Im Laufe der Studie erhöht sich die Rückläuferquote auf 72 % im DMF-Arm und 63 % im IFN β -1a-Arm.

Die Erhöhung der Rücklaufquote von Baseline zu Woche 96 erklärt sich dadurch, dass der BVMT-R erst mit Amendment 4 des Studienprotokolls im Februar des Jahres 2016 hinzugefügt wurde. Je nach Studienzentrum hat die Genehmigung des Amendments unterschiedlich lange gedauert, teilweise bis ins Jahr 2017. Somit wurde für die Patientinnen und Patienten, die vor der Genehmigung des Amendments 4 in die Studie aufgenommen wurde, kein Baseline-Wert für den BVMT-R erhoben. Bei den späteren Studienvisiten dieser Patientinnen und Patienten wurde jedoch der Test durchgeführt, sodass die Rücklaufquote höher ist als zu Baseline.

Die geringeren Rückläuferquoten in der IFN β -1a-Gruppe lassen sich dadurch erklären, dass im IFN β -1a-Arm mehr Patientinnen und Patienten die Studie abbrachen (30 Patientinnen und Patienten) als im DMF-Arm (16 Patientinnen und Patienten). Diese Patientinnen und Patienten standen für die Auswertung der Endpunkte nicht mehr zur Verfügung, wodurch die geringere Rückläuferquote zustande kommt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Veränderung zu Baseline im „BVMT-R“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung zu Baseline im BVMT-R				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Lernversuch 1				
Baseline				
n (%)	41 (58)	37 (58)	-	-
MW (SD)	6,8 (2,51)	5,9 (2,15)		
Median	6,0	6,0		
Q1; Q3	6,0; 9,0	4,0; 7,0		
Min; Max	1; 11	2; 12		
Woche 48				
n (%)	50 (70)	44 (69)	-	-
MW (SD)	6,6 (2,58)	6,1 (2,56)		
Median	6,0	6,0		
Q1; Q3	5,0; 9,0	4,0; 8,0		
Min; Max	1; 11	2; 12		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	37 (52)	37 (58)	0,12 [-0,845; 1,094] 0,7985	-0,037 [-0,493; 0,418]
MW (SD)	0,4 (2,28)	0,4 (2,08)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-2,0; 2,0	-1,0; 2,0		
Min; Max	-4; 5	-3; 6		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,44 (0,374) [-0,306; 1,184]	0,31 (0,378) [-0,439; 1,068]		
Woche 96				
n (%)	51 (72)	40 (63)	-	-
MW (SD)	7,1 (2,59)	6,8 (2,70)		
Median	8,0	6,5		
Q1; Q3	5,0; 9,0	5,0; 9,0		
Min; Max	0; 12	3; 12		

Veränderung zu Baseline im BVMT-R				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	31 (44)	25 (39)	0,28 [-1,008; 1,572] 0,6630	-0,048 [-0,574; 0,479]
MW (SD)	0,5 (2,16)	0,6 (2,75)		
Median	0,0	1,0		
Q1; Q3	-1,0; 2,0	-1,0; 1,0		
Min; Max	-4; 5	-5; 7		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,49 (0,453) [-0,417; 1,401]	0,21 (0,531) [-0,855; 1,275]		
Lernversuch 2				
Baseline				
n (%)	41 (58)	37 (58)	-	-
MW (SD)	8,6 (2,45)	7,8 (2,20)		
Median	9,0	8,0		
Q1; Q3	7,0; 11,0	6,0; 9,0		
Min; Max	3; 12	3; 12		
Woche 48				
n (%)	50 (70)	44 (69)	-	-
MW (SD)	8,8 (2,26)	8,7 (2,82)		
Median	9,0	10,0		
Q1; Q3	8,0; 10,0	7,0; 11,0		
Min; Max	2; 12	1; 12		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	37 (52)	37 (58)	-0,19 [-1,098; 0,713] 0,6729	-0,197 [-0,654; 0,259]
MW (SD)	0,6 (2,20)	1,1 (2,18)		
Median	0	1,0		
Q1; Q3	-1,0; 2,0	0; 2,0		
Min; Max	-4; 6	-5; 6		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,85 (0,348) [0,158; 1,545]	1,04 (0,354) [0,338; 1,750]		

Veränderung zu Baseline im BVMT-R				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 96				
n (%)	51 (72)	40 (63)	-	-
MW (SD)	9,5 (2,25)	9,0 (2,46)		
Median	10,0	10,0		
Q1; Q3	8,0; 11,0	6,0; 11,0		
Min; Max	3; 12	5; 12		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	31 (44)	25 (39)	0,36 [-0,577; 1,307] 0,4405	-0,046 [-0,572; 0,481]
MW (SD)	0,9 (1,73)	1,0 (2,21)		
Median	1,0	1,0		
Q1; Q3	-1,0; 2,0	-1,0; 2,0		
Min; Max	-2; 5	-3; 6		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,89 (0,327) [0,232; 1,543]	0,52 (0,390) [-0,260; 1,305]		
Lernversuch 3				
Baseline				
n (%)	41 (58)	37 (58)	-	-
MW (SD)	9,5 (2,05)	8,8 (2,14)		
Median	10,0	9,0		
Q1; Q3	8,0; 11,0	7,0; 10,0		
Min; Max	5; 12	4; 12		
Woche 48				
n (%)	50 (70)	44 (69)	-	-
MW (SD)	9,5 (2,23)	9,8 (2,18)		
Median	10,0	10,0		
Q1; Q3	9,0; 11,0	9,0; 11,0		
Min; Max	2; 12	4; 12		

Veränderung zu Baseline im BVMT-R				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	37 (52)	37 (58)	-0,65 [-1,396; 0,0895] 0,0838	-0,479 [-0,941; -0,017]
MW (SD)	0,4 (1,50)	1,3 (1,97)		
Median	1,0	1,0		
Q1; Q3	0,0; 1,0	0,0; 3,0		
Min; Max	-4; 4	-2; 7		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,45 (0,286) [-0,119; 1,021]	1,10 (0,290) [0,525; 1,683]		
Woche 96				
n (%)	51 (72)	40 (63)	-	-
MW (SD)	10,0 (1,80)	9,4 (2,10)		
Median	10,0	10,0		
Q1; Q3	9,0; 12,0	8,0; 11,0		
Min; Max	5; 12	5; 12		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,73 (0,304) [0,116; 1,336]	-0,01 (0,359) [-0,736; 0,706]		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	31 (44)	25 (39)	0,74 [-0,123; 1,605] 0,0911	0,276 [-0,253; 0,805]
MW (SD)	0,7 (2,00)	0,2 (1,56)		
Median	1,0	0,0		
Q1; Q3	-1,0; 2,0	-1,0; 1,0		
Min; Max	-3; 6	-3; 3		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,73 (0,304) [0,116; 1,336]	-0,01 (0,359) [-0,736; 0,706]		
^a LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem BVMT-R Wert als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem BVMT Score zu der Baseline als Kovariaten. ^b Das Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test - Revised; DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; MD: Mittelwertdifferenz; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Anhang 4-G				

Die Veränderung im BVMT-R von Baseline zu Woche 48 betrug im ersten Lernversuch sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median) und zu Woche 96 in der DMF-Gruppe 0,0 (Median) und in der IFN β-1a-Gruppe 1,0 (Median). Im zweiten Lernversuch

betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 48 in der DFM-Gruppe 0,0 (Median) und in der IFN β -1a-Gruppe 1,0 (Median) und zu Woche 96 jeweils 0,0 (Median). Im dritten Lernversuch betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 48 jeweils 1,0 (Median) und zu Woche 96 in der DMF-Gruppe 1,0 (median) und in der IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Für den Endpunkt „BVMT-R“ wurde trotz der niedrigen Rücklaufquoten eine Responderanalyse durchgeführt, die Patientinnen und Patienten mit einer MCID von 15 % beinhaltet. Diese Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und ist in Anhang 4-G dargestellt.

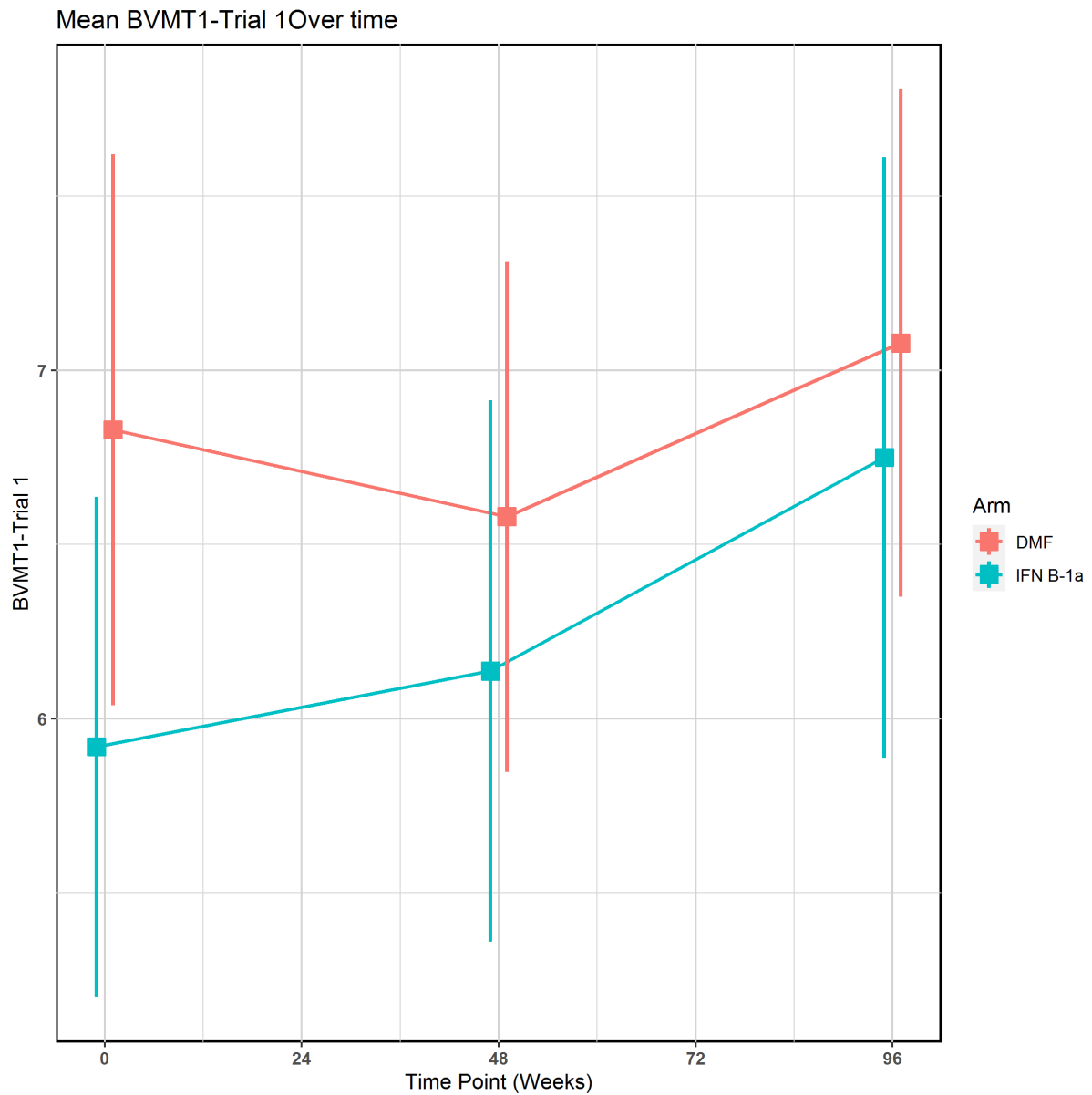


Abbildung 4-7: BVMT-R (Lernversuch 1): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

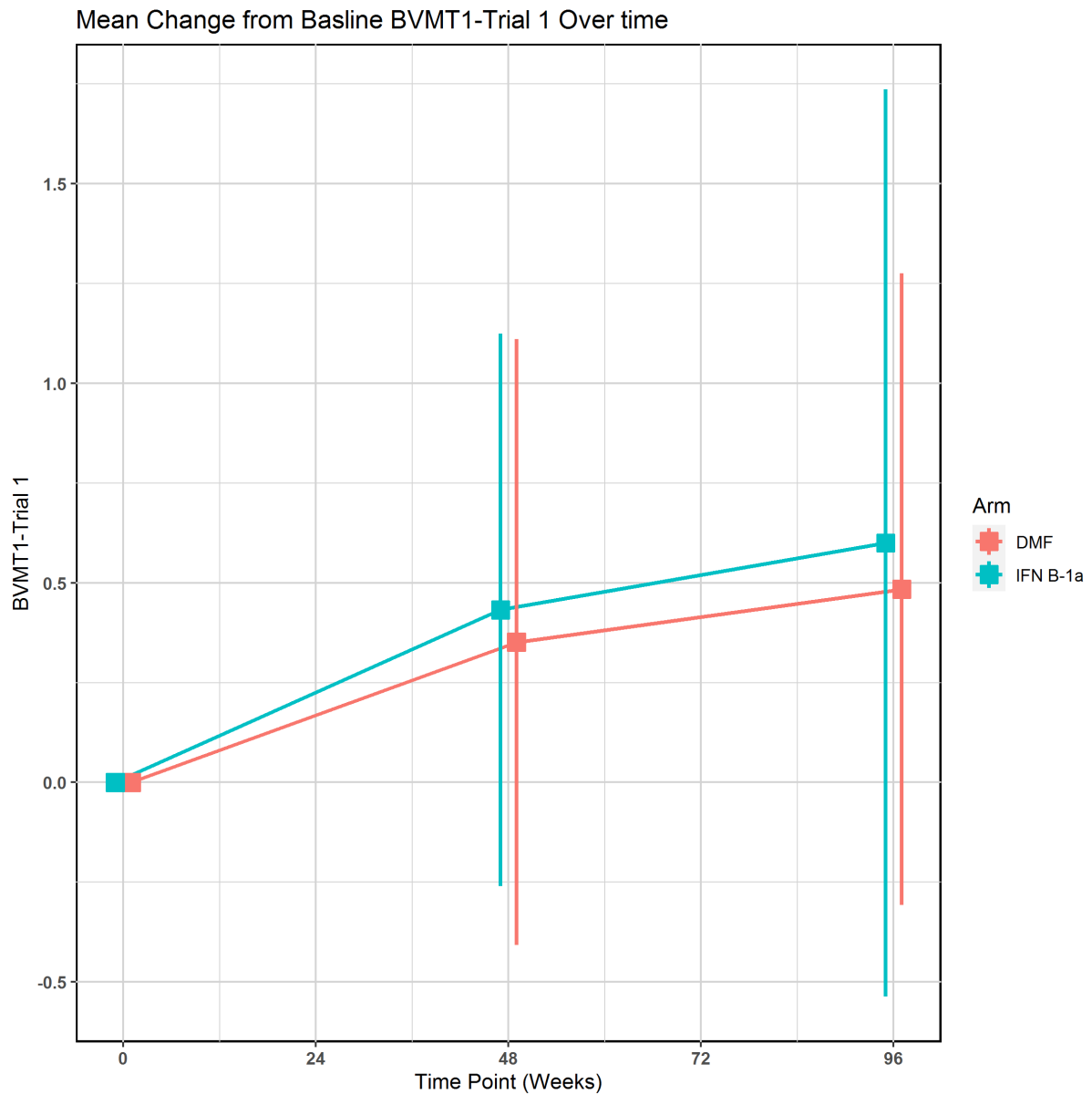


Abbildung 4-8: BVMT-R (Lernversuch 1): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
 Quelle: Anhang 4-G

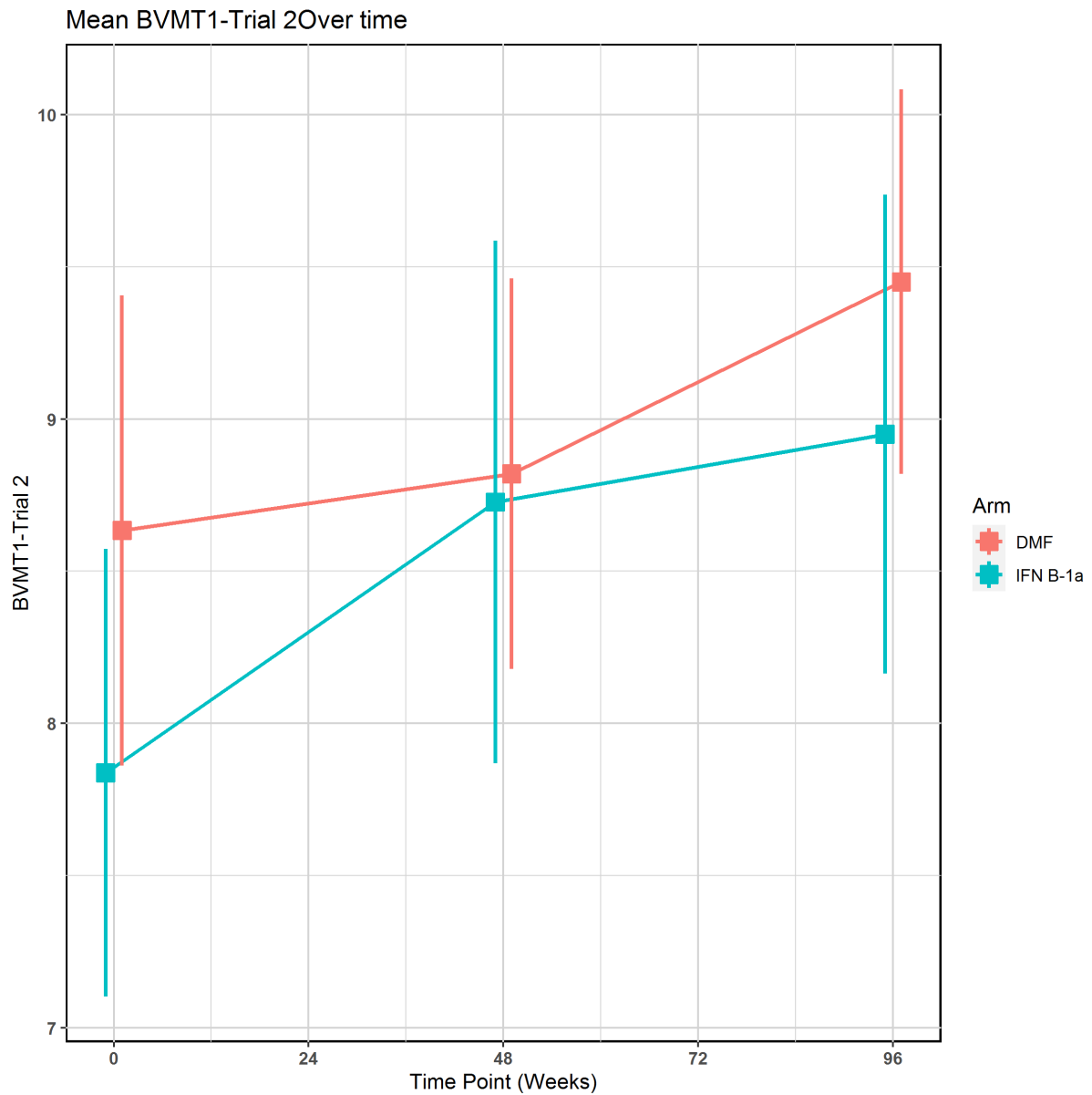


Abbildung 4-9: BVMT-R (Lernversuch 2): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

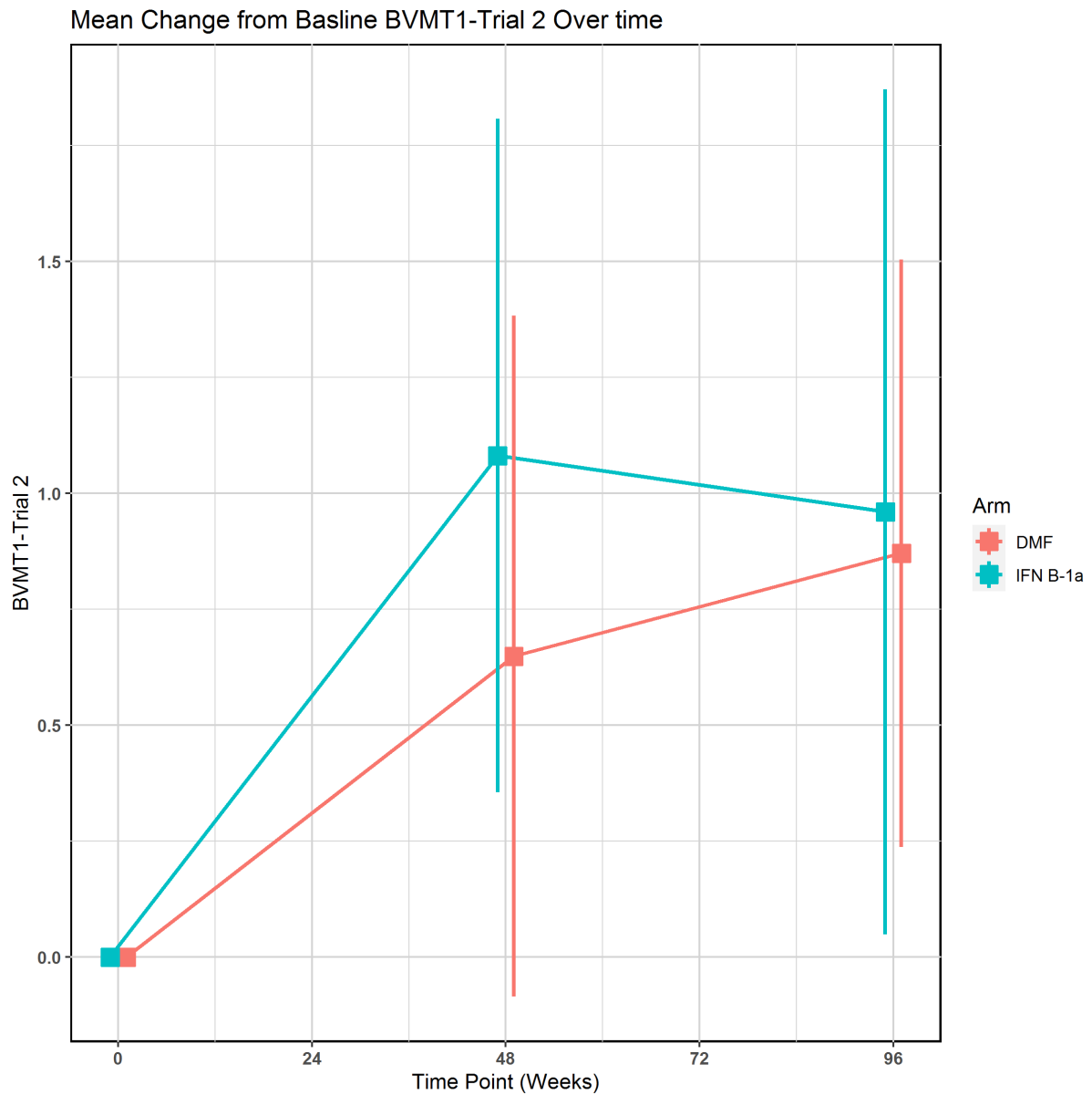


Abbildung 4-10: BVMT-R (Lernversuch 2): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
 Quelle: Anhang 4-G

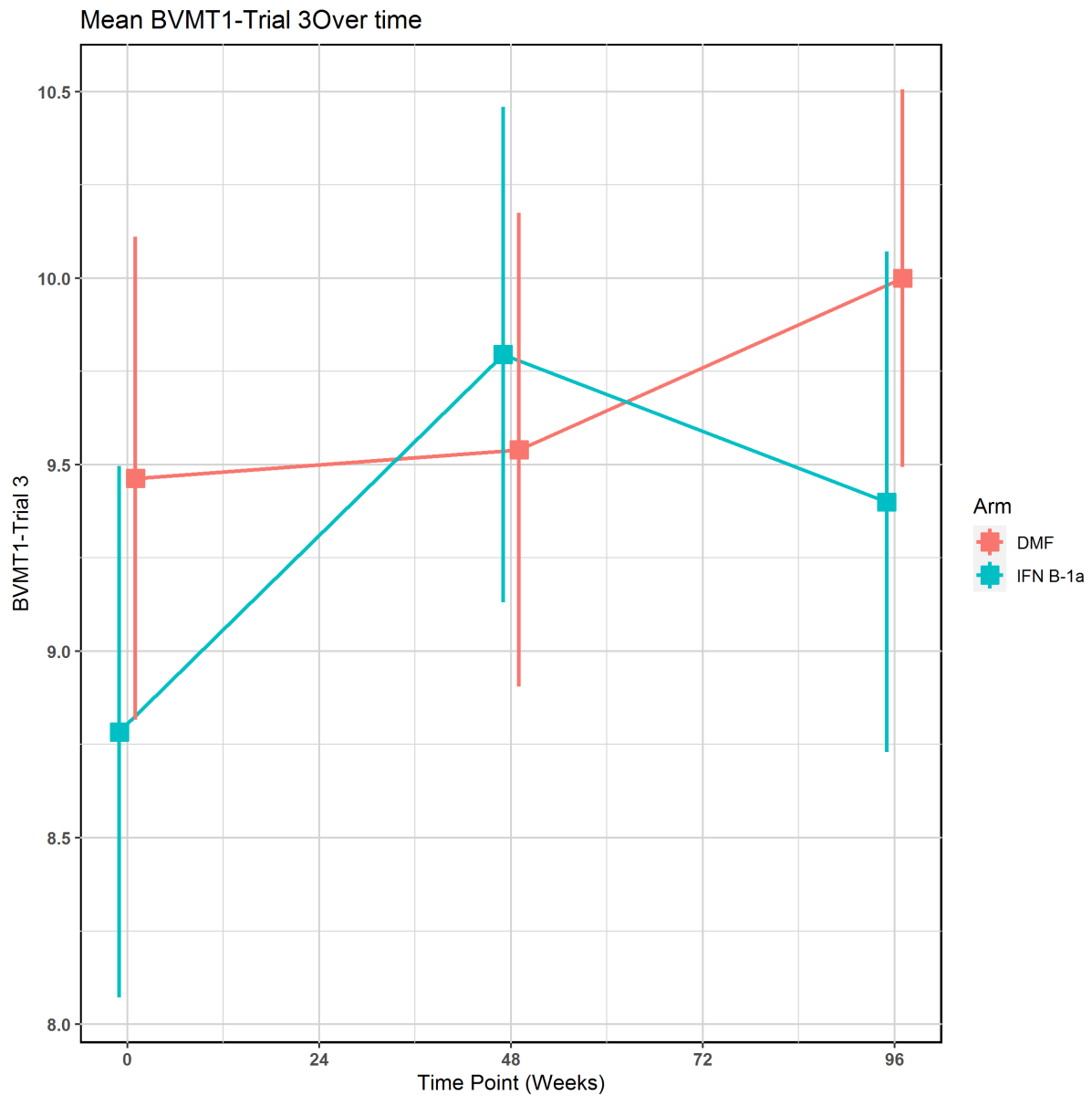


Abbildung 4-11: BVMT-R (Lernversuch 3): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

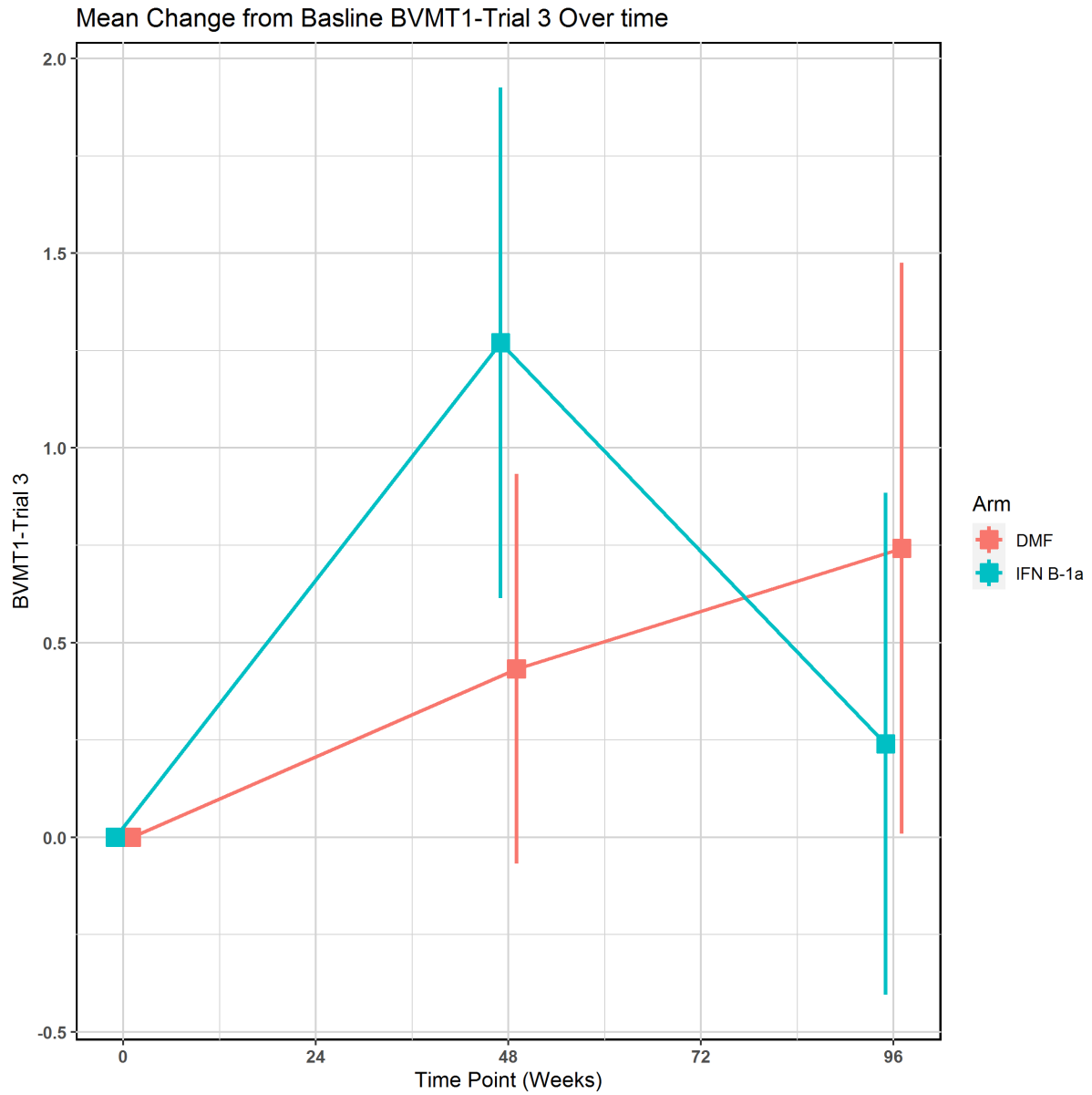


Abbildung 4-12: BVMT-R (Lernversuch 3): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.2.4 SDMT – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „SDMT“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ist ein Testverfahren, um die Aufmerksamkeit und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patientinnen und Patienten zu bewerten und ist ebenfalls für die Verlaufsbeobachtung der Erkrankung geeignet.</p> <p>Beim SDMT ordnen die Patientinnen und Patienten innerhalb von 90 Sekunden bestimmte Symbole auf einem Testbogen den entsprechenden Zahlen zu. In einer für den Patienten /die Patientin zu jederzeit sichtbaren Legende am oberen Rand des Bogens ist die Zuordnung der Symbole und Zahlen beschrieben. Die Messgröße des SDMT ist die Anzahl der richtig genannten Zahlenwerte.</p> <p>Ein Anstieg der SDMT-Werte gegenüber dem Ausgangswert deutet auf eine Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit hin. Die Gesamtpunktzahl des SDMT zeigt eine bessere kognitive und zerebrale Funktion an.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT-Population: Patientinnen und Patienten (13 Jahre alt oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Baseline) • Woche 48 (± 5 Tage) • Woche 96 (± 5 Tage) <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquote für Woche 48 und Woche 96 • Veränderung zu Baseline: Woche 48 und Woche 96 • Responderanalyse: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer MCID von 15 % (dargestellt in Anhang 4-G) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>SDMT-Scores wurden in den Wochen 48 und 96 für jede Erhebung unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Patienten, ohne Baseline-Wert, jedoch mit erfassten SDMT-Werten wurden für die jeweilige Visite deskriptiv mitgezählt. Die Veränderung zu Baseline wurde ebenfalls dargestellt. LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem SDMT-Wert als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem SDMT-Wert zu der Baseline als Kovariaten. Das Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in diesen Analysen nicht berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Responderanalysen wurden RR, OR, ARR und dazugehörige Konfidenzintervalle sowie der p-Wert mit der Standard Wald-Methodik bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet, wobei OR und RR mit der modifizierten Wald-Methodik und ARR mit der korrigierten Wald-Methodik geschätzt wurden. Patienten mit einem Baseline-Wert, jedoch ohne einen Wert zum jeweiligen Zeitpunkt, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt als Non-Responder berücksichtigt. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LS: Least Squares; MCID: minimal clinically important difference; mITT: modified intention to treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test</p>	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SDMT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der mITT-Population vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Die Bearbeitung des SDMT wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung des SDMT durch den Patienten / die Patientin selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.

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

Tabelle 4-37: Rückläuferquote des SDMT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rückläuferquote SDMT			
Rückläufer, n (%)^{a, b}	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Baseline	42 (59,15)	37 (57,81)	79 (58,52)
Woche 48	52 (73,24)	44 (68,75)	96 (71,11)
Woche 96	52 (73,24)	40 (62,50)	92 (68,15)

^a n bezieht sich auf Patientinnen und Patienten
^b Rücklaufquoten beziehen sich auf die einzelnen Zeitpunkte
DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;
N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; SDMT: Symbol Digit Modalities Test
Quelle: Anhang 4-G

Zur Baseline-Visite wurde der SDMT im DMF-Arm bei 59,15 % der Patientinnen und Patienten erhoben und im INF β -1a-Arm bei 57,81 %. Zu Woche 96 liegt die Rücklaufquote im DMF-Arm bei 73,24 % und im INF β -1a-Arm bei 62,5 %.

Die Erhöhung der Rücklaufquote von Baseline zu Woche 48 und Woche 96 erklärt sich dadurch, dass der SDMT erst mit Amendment 4 des Studienprotokolls im Februar des Jahres 2016 hinzugefügt wurde. Je nach Studienzentrum hat die Genehmigung des Amendments unterschiedlich lange gedauert, teilweise bis ins Jahr 2017. Somit wurde für die Patientinnen und Patienten, die vor der Genehmigung des Amendments 4 in die Studie aufgenommen wurde, kein Baseline-Wert für den SDMT erhoben. Bei den späteren Studienvisiten dieser Patientinnen und Patienten wurde jedoch der Test durchgeführt, sodass die Rücklaufquote höher ist als zu Baseline.

Die geringeren Rückläuferquoten in der IFN β -1a-Gruppe lassen sich dadurch erklären, dass im IFN β -1a-Arm mehr Patientinnen und Patienten die Studie abbrachen (30 Patientinnen und Patienten) als im DMF-Arm (16 Patientinnen und Patienten). Diese Patientinnen und Patienten standen für die Auswertung der Endpunkte nicht mehr zur Verfügung, wodurch die geringere Rückläuferquote zustande kommt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Veränderung zu Baseline im „SMDT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung zu Baseline im SMDT				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Baseline				
n (%)	42 (59)	37 (58)	-	-
MW (SD)	57,1 (13,62)	57,3 (12,05)		
Median	56,0	58,0		
Q1; Q3	50,0; 66,0	52,0; 62,0		
Min; Max	26; 86	30; 87		
Woche 48				
n (%)	52 (73)	44 (69)	-	-
MW (SD)	57,4 (12,99)	58,2 (12,87)		
Median	57,0	58,0		
Q1; Q3	49,5; 65,0	52,5; 66,0		
Min; Max	28; 93	15; 86		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	39 (55)	37 (58)	1,79 [-1,929; 5,514] 0,3401	0,241 [-0,210; 0,693]
MW (SD)	3,8 (7,45)	1,8 (9,37)		
Median	4,0	4,0		
Q1; Q3	-1,0; 9,0	-3,0; 7,0		
Min; Max	-11; 22	-26; 17		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,61 (1,411) [0,802; 6,428]	1,82 (1,473) [-1,115; 4,759]		
Woche 96				
n (%)	52 (73)	40 (63)	-	-
MW (SD)	60,7 (12,04)	59,0 (11,22)		
Median	60,0	58,5		
Q1; Q3	54,0; 67,5	51,0; 66,0		
Min; Max	25; 98	34; 95		

Veränderung zu Baseline im SMDT				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	33 (46)	26 (41)	4,89 [0,244; 9,539] 0,0395	0,644 [0,117; 1,171]
MW (SD)	7,6 (9,03)	1,5 (9,79)		
Median	7,0	4,5		
Q1; Q3	3,0; 13,0	-2,0; 9,0		
Min; Max	-19; 28	-28; 14		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	8,28 (1,653) [4,964; 11,590]	3,39 (1,961) [-0,543; 7,315]		
<p>^aLS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem SDMT-Wert als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem SDMT-zu der Baseline als Kovariaten.</p> <p>^bDas Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; MD: Mittelwertdifferenz; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>				

Die Veränderung im SDMT von Baseline zu Woche 48 betrug sowohl in der DMF- als auch in der INF β -1a-Gruppe 4,0 (Median) und zu Woche 96 in der DMF-Gruppe 7,0 (Median) und in der INF β -1a-Gruppe 4,5 (Median). In der Woche 96 unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen signifikant zum Vorteil von DMF voneinander.

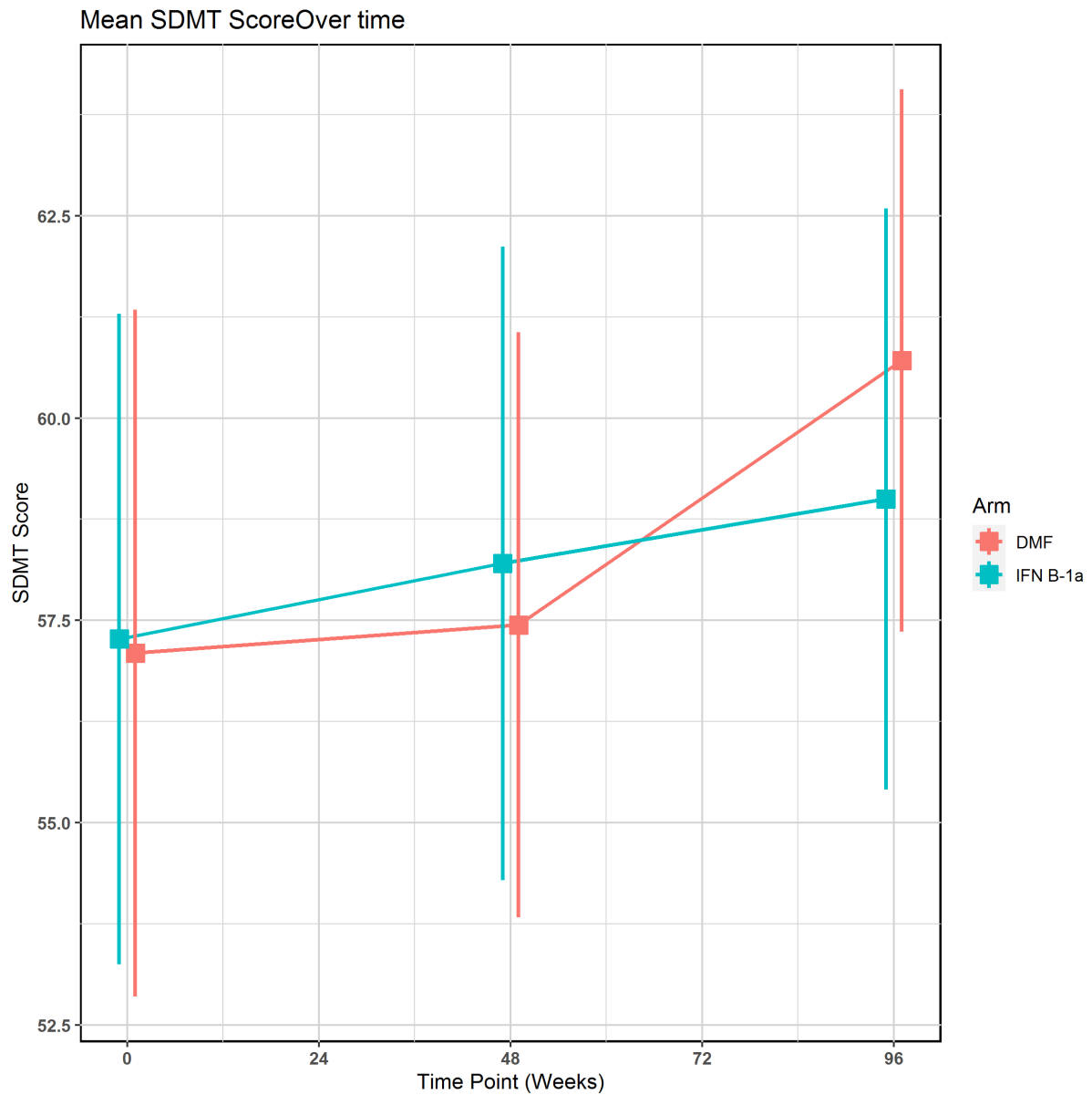


Abbildung 4-13: SDMT: Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

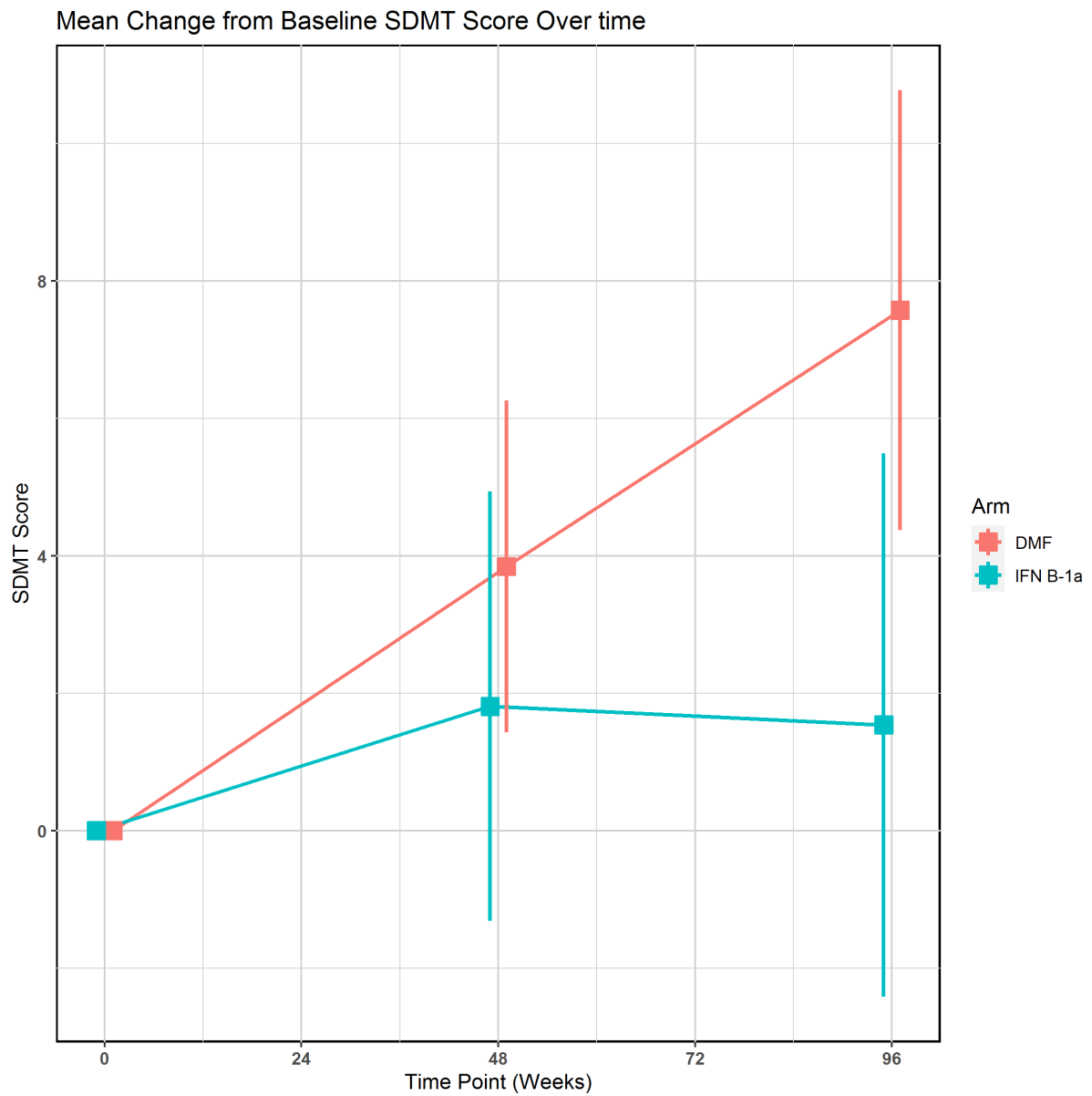


Abbildung 4-14: SDMT: Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert

Quelle: Anhang 4-G

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.2.5 PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Der verwendete „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ des Pediatric Quality of Life Inventory™ („PedsQL™“) besteht aus 18 Fragen in 3 Dimensionen: Allgemeine Fatigue, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe und kognitive Fatigue.</p> <p>Die Bewertung für jede Frage basiert auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von „0“ (Nie) bis „4“ (Fast immer). Jeder einzelne Score wird dann umgekehrt (von 4 subtrahiert) und linear wie folgt transformiert, wobei höhere Werte weniger gesundheitliche Probleme anzeigen:</p> <p>0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0</p> <p>Bei der Erfassung des PedsQL™ stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern zur Verfügung.</p> <p>Für jede Dimension wird die Gesamtpunktzahl wie folgt berechnet:</p> $\text{Gesamtpunktzahl} = \frac{\text{Summe aller Fragen}}{\text{Anzahl der beantworteten Fragen}}$ <p>Wenn innerhalb einer Dimension mehr als 3 Antworten fehlen, wird die Gesamtpunktzahl für diese Dimension nicht berechnet und als fehlend betrachtet.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT-Population: Patientinnen und Patienten (13 Jahre alt oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Baseline) • Woche 24 (± 5 Tage) • Woche 48 (± 5 Tage) • Woche 72 (± 5 Tage) • Woche 96 (± 5 Tage) • Bei außerplanmäßigen Schub-Bewertungs-Visiten (Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin, wurden so schnell wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach Verdacht auf einen Schub durchgeführt) <p><u>Variablen:</u> jeweils für die Selbsterhebung durch die Patientinnen und Patienten für eine Bewertung durch Eltern/gesetzlichen Stellvertreter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquote für Woche 24, 48, 72 und Woche 96 • Veränderung zu Baseline: Woche 24, 48, 72 und Woche 96 • Responderanalyse: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer MCID von 15 % (dargestellt in Anhang 4-G) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Bei jeder geplanten Visite mit Erhebung des PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale werden die entsprechenden deskriptiven Statistiken für jede Dimension zusammengefasst. Patienten, ohne Baseline-Wert, jedoch mit erfassten Werten wurden für die jeweilige Visite deskriptiv mitgezählt. Die Veränderung zu Baseline wurde ebenfalls dargestellt. LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem Fatigue Score als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem entsprechenden Fatigue Score zu der Baseline als Kovariaten. Das Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in diesen Analysen nicht berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Responderanalysen wurden RR, OR, ARR und dazugehörige</p>

Konfidenzintervalle sowie der p-Wert mit der Standard Wald-Methodik bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet, wobei OR und RR mit der modifizierten Wald-Methodik und ARR mit der korrigierten Wald-Methodik geschätzt wurden. Patienten mit einem Baseline-Wert, jedoch ohne einen Wert zum jeweiligen Zeitpunkt, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt als Non-Responder berücksichtigt. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt

ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LS: Least Squares; MCID: minimal clinically important difference; mITT: modified intention to treat; OR: Odds Ratio; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; RR: Relatives Risiko

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial II Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der mITT-Population vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Die Bearbeitung der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale durch den Patienten / die Patientin bzw. dessen / deren Eltern selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.

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

Tabelle 4-41: Rückläuferquote der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rückläuferquote Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten beim PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale			
Rückläufer, n (%)^{a, b}	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Allgemeine Fatigue, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe und kognitive Fatigue			
Baseline	56 (78,87)	54 (84,38)	110 (81,48)
Woche 24	65 (91,55)	62 (96,88)	127 (94,07)
Woche 48	61 (85,92)	52 (81,25)	113 (83,70)
Woche 72	59 (83,10)	41 (64,06)	100 (74,07)
Woche 96	54 (76,06)	38 (59,38)	92 (68,15)
^a n bezieht sich auf Patientinnen und Patienten			
^b Rücklaufquoten beziehen sich auf die einzelnen Zeitpunkte			
DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™			
Quelle: Anhang 4-G			

Die Rücklaufquote in der PedsQL™ Quality of Life Scale in der pädiatrischen Version lag über 70 %, außer in den Wochen 72 und 96 in der IFN β-1a-Gruppe. Dieses lässt sich dadurch erklären, dass im IFN β-1a-Arm mehr Patientinnen und Patienten die Studie abbrachen (30 Patientinnen und Patienten) als im DMF-Arm (16 Patientinnen und Patienten). Diese Patientinnen und Patienten standen für die Auswertung der Endpunkte nicht mehr zur Verfügung, wodurch die geringere Rückläuferquote zustande kommt.

Tabelle 4-42: Rückläuferquote der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rückläuferquote Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter beim PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale			
Rückläufer, n (%)^{a, b}	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Allgemeine Fatigue, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe und kognitive Fatigue			
Baseline	50 (70,42)	52 (81,25)	102 (75,56)
Woche 24	56 (78,87)	58 (90,62)	114 (84,44)
Woche 48	51 (71,83)	43 (67,19)	94 (69,63)
Woche 72	43 (60,56)	29 (45,31)	72 (53,33)
Woche 96	28 (39,44)	22 (34,38)	50 (37,04)
^a n bezieht sich auf Patientinnen und Patienten ^b Rücklaufquoten beziehen sich auf die einzelnen Zeitpunkte DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™ Quelle: Anhang 4-G			

Die Rücklaufquote in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in der Elternversion lag im DMF-Arm bis einschließlich Woche 48 über 70 %, im IFN β -1a-Arm wurden nur zu Woche 24 Rückläuferquoten über 70 % erreicht.

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Allgemeine Fatigue				
Baseline				
n (%)	56 (79)	54 (84)	-	-
MW (SD)	70,4 (24,78)	74,9 (20,96)		
Median	75,0	79,2		
Q1; Q3	58,3; 91,7	62,5; 91,7		
Min; Max	0; 100	8; 100		
Woche 24				
n (%)	65 (92)	62 (97)	-	-
MW (SD)	68,5 (21,84)	71,4 (21,89)		
Median	70,8	75,0		
Q1; Q3	54,2; 83,3	58,3; 87,5		
Min; Max	13; 100	0; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	53 (75)	52 (81)	0,81 [-4,743; 6,365] 0,7727	0,151 [-0,232; 0,534]
MW (SD)	0,7 (17,82)	-1,7 (13,44)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-8,3; 8,3	-8,3; 4,2		
Min; Max	-29; 75	-29; 29		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,75 (2,228) [-3,668; 5,170]	-0,06 (2,208) [-4,439; 4,319]		
Woche 48				
n (%)	61 (86)	52 (81)	-	-
MW (SD)	69,9 (20,29)	73,1 (21,60)		
Median	70,8	77,1		
Q1; Q3	54,2; 83,3	60,4; 91,7		
Min; Max	25; 100	13; 100		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	49 (69)	43 (67)	2,78 [-4,018; 9,588] 0,4181	0,306 [-0,106; 0,717]
MW (SD)	2,0 (18,06)	-3,5 (18,14)		
Median	4,2	0,0		
Q1; Q3	-12,5; 8,3	-12,5; 8,3		
Min; Max	-29; 63	-58; 29		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,14 (2,715) [-4,259; 6,532]	-1,65 (2,764) [-7,141; 3,844]		
Woche 72				
n (%)	59 (83)	41 (64)	-	-
MW (SD)	67,9 (22,33)	74,3 (22,22)		
Median	70,8	79,2		
Q1; Q3	54,2; 87,5	62,5; 91,7		
Min; Max	17; 100	17; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	48 (68)	35 (55)	-1,28 [-7,545; 4,984] 0,6851	0,1 [-0,336; 0,536]
MW (SD)	-1,0 (15,74)	-2,6 (17,74)		
Median	-4,2	0,0		
Q1; Q3	-12,5; 6,3	-16,7; 8,3		
Min; Max	-33; 46	-29; 50		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,67 (2,287) [-3,884; 5,222]	1,95 (2,618) [-3,261; 7,160]		
Woche 96				
n (%)	54 (76)	38 (59)	-	-
MW (SD)	67,7 (24,04)	73,5 (20,61)		
Median	64,6	70,8		
Q1; Q3	54,2; 91,7	58,3; 95,8		
Min; Max	0; 100	21; 100		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	42 (59)	34 (53)	-3,53 [-12,301; 5,244] 0,4253	-0,055 [-0,507; 0,398]
MW (SD)	-5,1 (21,38)	-3,9 (20,18)		
Median	-2,1	-4,2		
Q1; Q3	-16,7; 8,3	-20,8; 16,7		
Min; Max	-71; 42	-46; 38		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-5,06 (3,220) [-11,48; 1,355]	-1,54 (3,634) [-8,778; 5,708]		
Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe				
Baseline				
n (%)	56 (79)	54 (84)	-	-
MW (SD)	66,4 (20,65)	65,4 (23,54)		
Median	68,8	66,7		
Q1; Q3	54,2; 83,3	45,8; 83,3		
Min; Max	13; 100	21; 100		
Woche 24				
n (%)	65 (92)	62 (97)	-	-
MW (SD)	65,2 (20,20)	63,9 (22,34)		
Median	62,5	66,7		
Q1; Q3	50,0; 79,2	50,0; 79,2		
Min; Max	21; 100	8; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	53 (75)	52 (81)	2,59 [-3,297; 8,471] 0,3851	0,138 [-0,245; 0,521]
MW (SD)	1,2 (19,10)	-1,2 (15,06)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-8,3; 8,3	-8,3; 8,3		
Min; Max	-46; 79	-42; 25		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,49 (2,395) [-1,257; 8,245]	0,91 (2,341) [-3,737; 5,551]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Woche 48				
n (%)	61 (86)	52 (81)	-	-
MW (SD)	66,4 (21,17)	69,5 (21,45)		
Median	66,7	68,8		
Q1; Q3	54,2; 79,2	58,3; 91,7		
Min; Max	13; 100	21; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	49 (69)	43 (67)	0,25 [-6,352; 6,843] 0,9413	0,086 [-0,324; 0,496]
MW (SD)	1,1 (15,10)	-0,4 (18,54)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-8,3; 8,3	-12,5; 12,5		
Min; Max	-29; 42	-46; 50		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,32 (2,663) [-4,977; 5,607]	0,07 (2,691) [-5,277; 5,417]		
Woche 72				
n (%)	59 (83)	41 (64)	-	-
MW (SD)	65,4 (22,61)	69,9 (21,87)		
Median	66,7	66,7		
Q1; Q3	50,0; 83,3	58,3; 87,5		
Min; Max	13; 100	8; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	48 (68)	35 (55)	-0,19 [-7,909; 7,526] 0,9606	0,071 [-0,364; 0,507]
MW (SD)	0,4 (18,44)	-0,9 (19,11)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-12,5; 12,5	-16,7; 12,5		
Min; Max	-46; 58	-46; 42		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,74 (2,848) [-3,930; 7,406]	1,93 (3,239) [-4,517; 8,377]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Woche 96				
n (%)	54 (76)	38 (59)	-	-
MW (SD)	65,0 (22,20)	68,6 (21,20)		
Median	64,6	68,8		
Q1; Q3	50,0; 83,3	54,2; 87,5		
Min; Max	21; 100	8; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	42 (59)	34 (53)	-3,11 [-10,805; 4,584] 0,4230	-0,138 [-0,591; 0,315]
MW (SD)	-3,5 (18,15)	-1,0 (17,89)		
Median	-2,1	-2,1		
Q1; Q3	-12,5; 8,3	-12,5; 12,5		
Min; Max	-58; 33	-54; 38		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-3,03 (2,852) [-8,718; 2,655]	0,08 (3,191) [-6,282; 6,439]		
Kognitive Fatigue				
Baseline				
n (%)	56 (79)	54 (84)	-	-
MW (SD)	67,8 (25,03)	75,8 (20,96)		
Median	72,9	79,2		
Q1; Q3	50,0; 87,5	58,3; 95,8		
Min; Max	0; 100	17; 100		
Woche 24				
n (%)	65 (92)	62 (97)	-	-
MW (SD)	71,7 (22,50)	72,4 (24,37)		
Median	75,0	75,0		
Q1; Q3	58,3; 91,7	58,3; 91,7		
Min; Max	13; 100	0; 100		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	DMF vs. IFN β -1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	53 (75)	52 (81)	4,98 [-1,434; 11,394] 0,1267	0,398 [0,011; 0,784]
MW (SD)	5,0 (18,35)	-1,9 (16,57)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-4,2; 12,5	-8,3; 4,2		
Min; Max	-21; 100	-50; 38		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	5,93 (2,554) [0,867; 10,998]	0,95 (2,540) [-4,087; 5,991]		
Woche 48				
n (%)	61 (86)	52 (81)	-	-
MW (SD)	68,2 (23,29)	73,3 (22,11)		
Median	70,8	75,0		
Q1; Q3	50,0; 83,3	58,3; 95,8		
Min; Max	0; 100	21; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,74 (2,826) [-2,880; 8,354]	0,10 (2,887) [-5,634; 5,841]		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	49 (69)	43 (67)	2,63 [-4,516; 9,782] 0,4661	0,316 [-0,096; 0,728]
MW (SD)	2,6 (15,84)	-3,2 (21,03)		
Median	0,0	-4,2		
Q1; Q3	-8,3; 12,5	-16,7; 8,3		
Min; Max	-29; 58	-58; 63		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,74 (2,826) [-2,880; 8,354]	0,10 (2,887) [-5,634; 5,841]		
Woche 72				
n (%)	59 (83)	41 (64)	-	-
MW (SD)	66,9 (25,25)	72,6 (21,08)		
Median	70,8	70,8		
Q1; Q3	45,8; 87,5	54,2; 91,7		
Min; Max	0; 100	29; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,74 (2,826) [-2,880; 8,354]	0,10 (2,887) [-5,634; 5,841]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	48 (68)	35 (55)	2,54 [-5,282; 10,370] 0,5195	0,372 [-0,068; 0,811]
MW (SD)	3,0 (20,84)	-4,2 (17,18)		
Median	-2,1	0,0		
Q1; Q3	-8,3; 12,5	-12,5; 4,2		
Min; Max	-25; 100	-46; 33		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,50 (2,814) [-2,097; 9,105]	0,96 (3,248) [-5,505; 7,425]		
Woche 96				
n (%)	54 (76)	38 (59)	-	-
MW (SD)	67,1 (24,22)	72,1 (24,16)		
Median	66,7	70,8		
Q1; Q3	45,8; 87,5	62,5; 100,0		
Min; Max	17; 100	13; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,27 (3,129) [-5,967; 6,507]	-2,64 (3,588) [-9,790; 4,515]		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	42 (59)	34 (53)	2,91 [-5,822; 11,637] 0,5088	0,365 [-0,091; 0,821]
MW (SD)	0,1 (18,55)	-7,1 (21,13)		
Median	-2,1	-4,2		
Q1; Q3	-16,7; 16,7	-20,8; 4,2		
Min; Max	-29; 50	-54; 46		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,27 (3,129) [-5,967; 6,507]	-2,64 (3,588) [-9,790; 4,515]		
<p>^aLS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem Fatigue Score als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem entsprechenden Fatigue Score zu der Baseline als Kovariaten.</p> <p>^bDas Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; MD: Mittelwertdifferenz; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>				

Die Veränderung in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale der pädiatrischen Patientinnen und Patienten von Baseline zu Woche 24 in der **Skala Allgemeine Fatigue** betrug sowohl in der DMF- als auch in IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 4,2 (Median) in der DMF- bzw. 0,0 (Median) in der IFN β -1a-Gruppe, zu Woche 72 -4,2 (Median) in der DMF- bzw. 0,0 (Median) in der IFN β -1a-Gruppe und zu Woche 96 -2,1 (Median) in der DMF- bzw. -4,2 (Median) in der IFN β -1a-Gruppe.

In der Skala Fatigue bezogen auf **Schlaf/Ruhe** betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 24, zu Woche 48 und zu Woche 72 sowohl in der DMF- als auch in IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median) und zu Woche 96 jeweils -2,1 (Median).

Die Veränderung in der Skala **Kognitive Fatigue** von Baseline zu Woche 24 betrug sowohl in der DMF- als auch in IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 0,0 (Median) in der DMS- und -4,2 (Median) in der IFN β -1a-Gruppe, zu Woche 72 in der DMF-Gruppe -2,1 (Median) und in der IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median) sowie zu Woche 96 -2,1 (Median) in der DMF- und -4,2 (Median) in der IFN β -1a-Gruppe -4,2 (Median).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

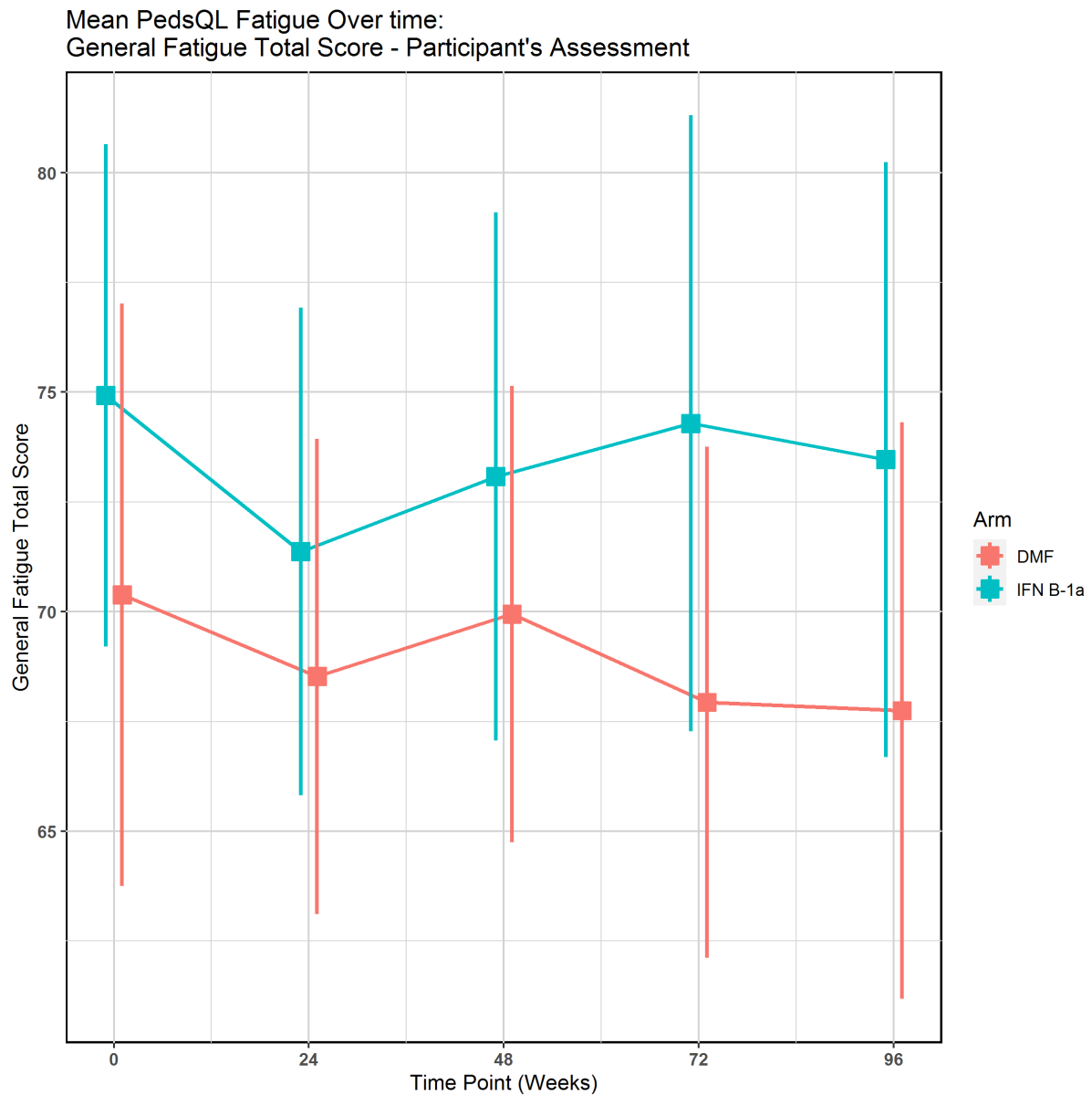


Abbildung 4-15: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit
Quelle: Anhang 4-G

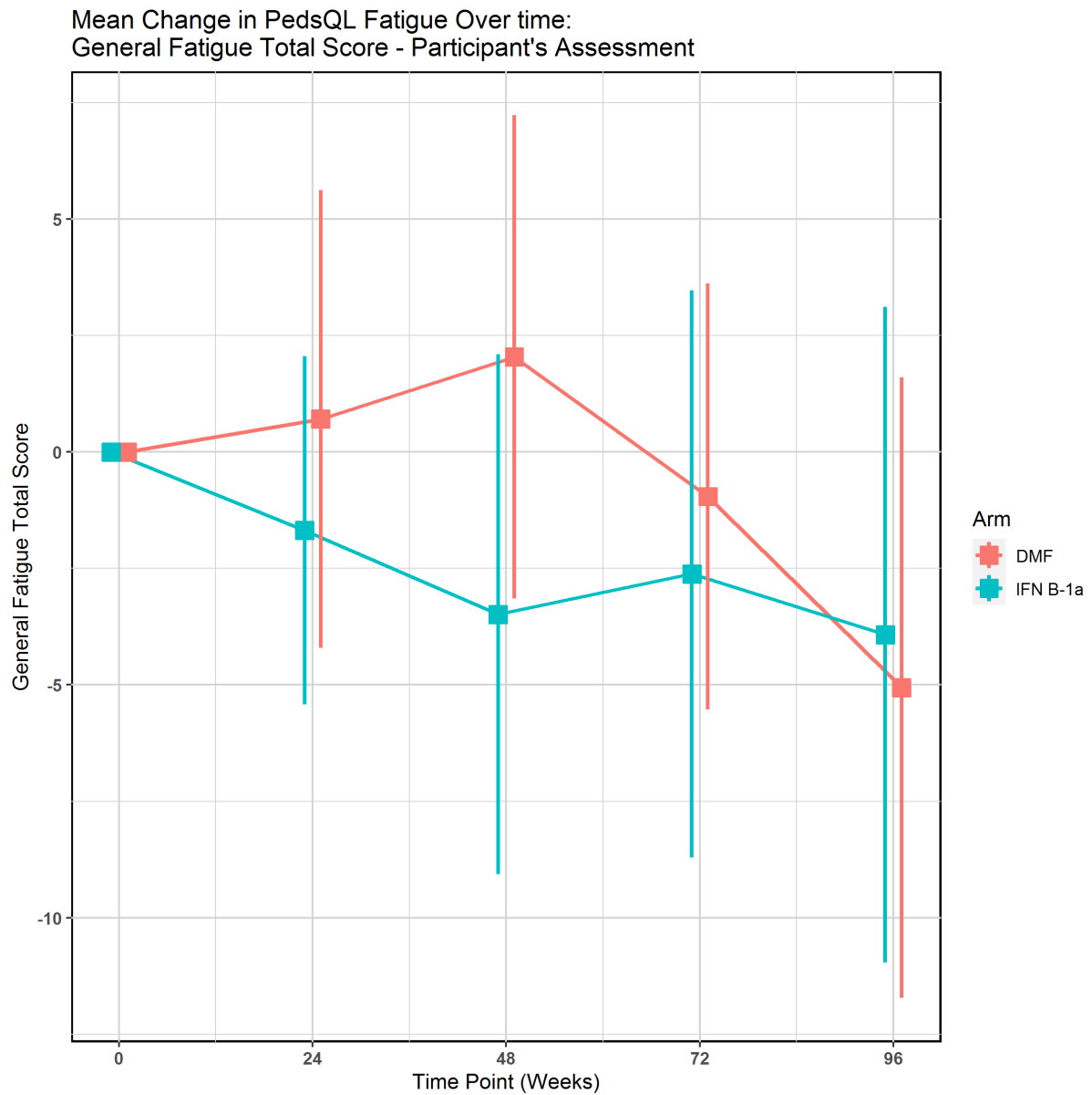


Abbildung 4-16: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

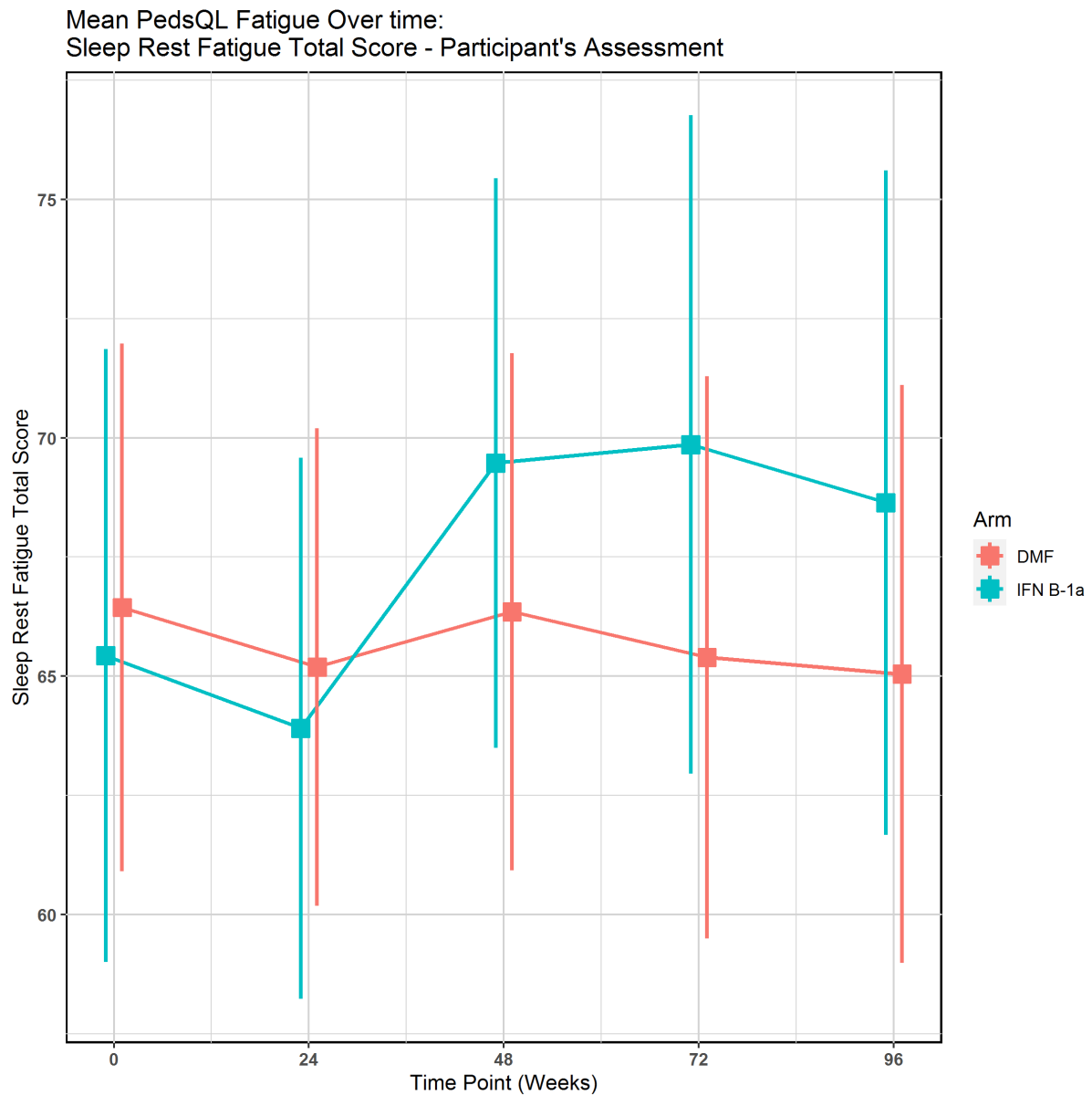


Abbildung 4-17: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

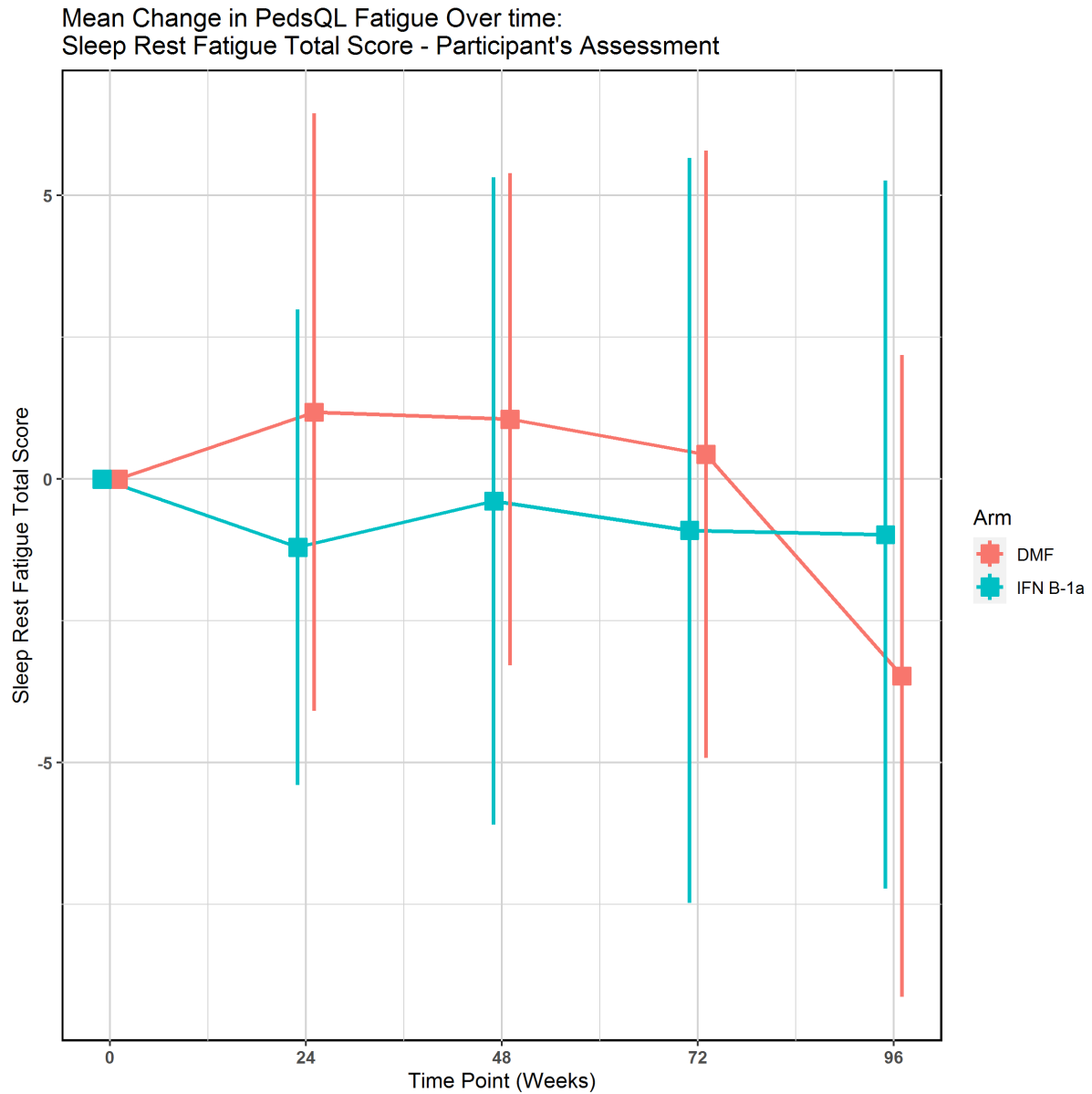


Abbildung 4-18: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

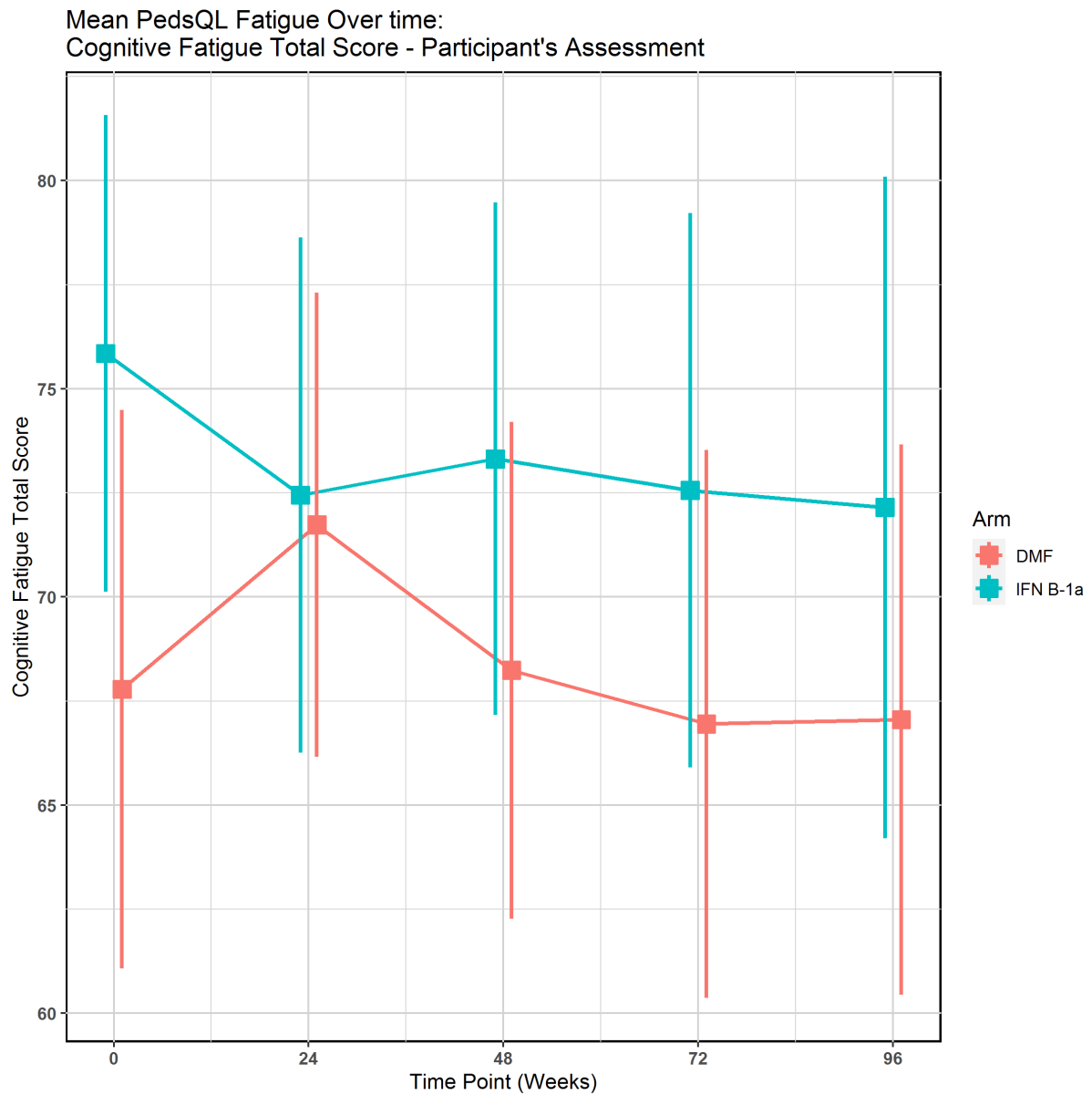


Abbildung 4-19: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Selbsterhebung): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit
Quelle: Anhang 4-G

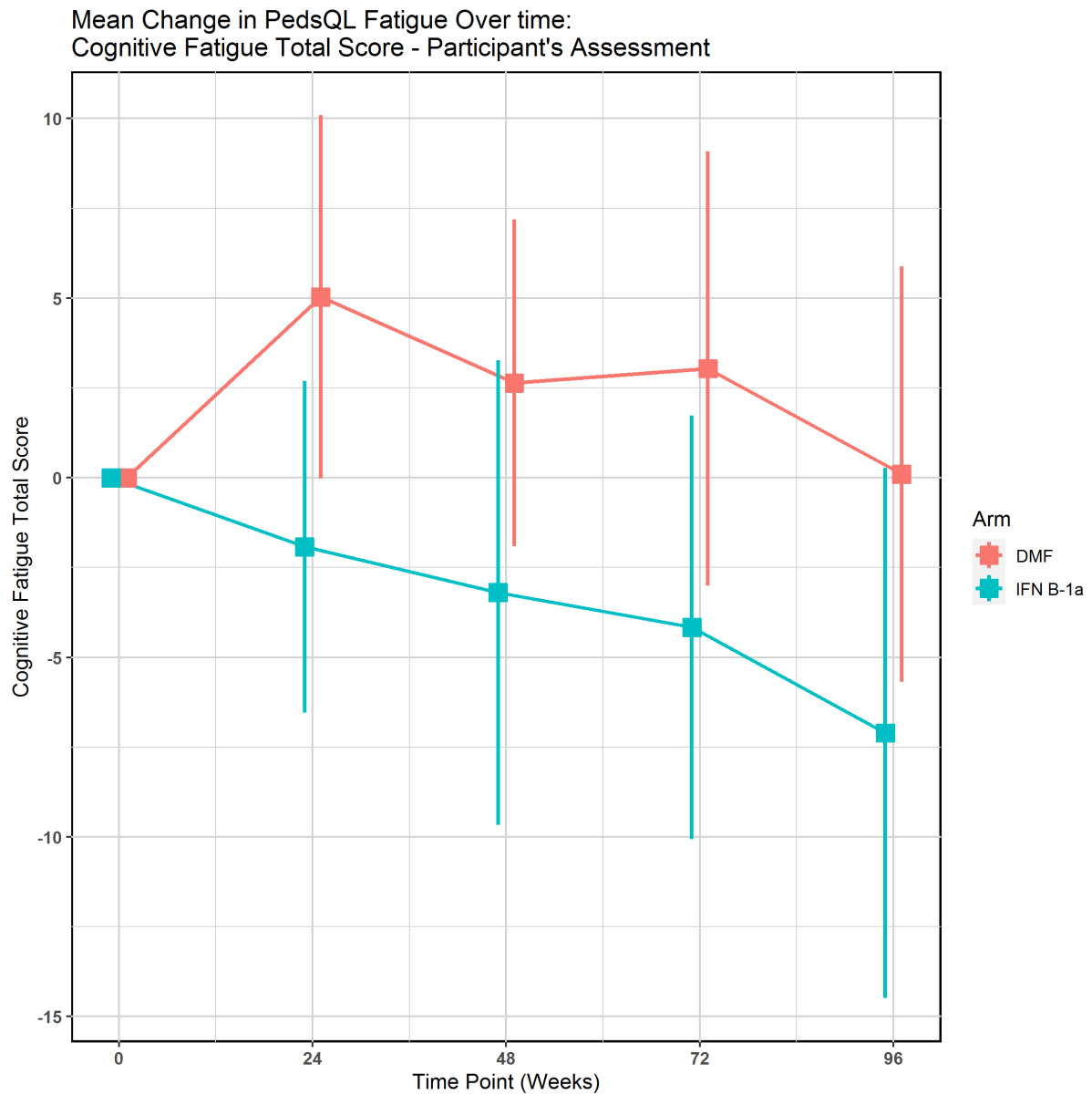


Abbildung 4-20: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Selbsterhebung): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Allgemeine Fatigue				
Baseline				
n (%)	50 (70)	52 (81)	-	-
MW (SD)	69,0 (24,67)	72,3 (22,50)		
Median	70,8	79,2		
Q1; Q3	54,2; 91,7	58,3; 91,7		
Min; Max	0; 100	13; 100		
Woche 24				
n (%)	56 (79)	58 (91)	-	-
MW (SD)	70,1 (21,50)	66,8 (23,93)		
Median	70,8	68,8		
Q1; Q3	58,3; 87,5	50,0; 87,5		
Min; Max	21; 100	13; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	40 (56)	49 (77)	2,66 [-4,002; 9,316] 0,4298	0,162 [-0,256; 0,581]
MW (SD)	-1,8 (16,18)	-4,5 (17,39)		
Median	-4,2	-4,2		
Q1; Q3	-12,5; 6,3	-12,5; 4,2		
Min; Max	-38; 29	-50; 38		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-4,08 (2,786) [-9,617; 1,463]	-6,73 (2,522) [-11,75; -1,721]		
Woche 48				
n (%)	51 (72)	43 (67)	-	-
MW (SD)	72,2 (23,29)	67,2 (23,10)		
Median	79,2	70,8		
Q1; Q3	54,2; 91,7	54,2; 79,2		
Min; Max	25; 100	8; 100		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	35 (49)	36 (56)	12,94 [4,279; 21,595] 0,0040	0,774 [0,291; 1,256]
MW (SD)	4,5 (16,32)	-10,3 (21,47)		
Median	4,2	-4,2		
Q1; Q3	-4,2; 16,7	-20,8; 4,2		
Min; Max	-29; 38	-71; 29		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,13 (3,522) [-4,898; 9,163]	-10,8 (3,349) [-17,49; -4,119]		
Woche 72				
n (%)	43 (61)	29 (45)	-	-
MW (SD)	72,3 (21,55)	71,6 (24,90)		
Median	79,2	75,0		
Q1; Q3	54,2; 87,5	62,5; 87,5		
Min; Max	25; 100	8; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	31 (44)	25 (39)	4,78 [-4,823; 14,391] 0,3223	0,379 [-0,152; 0,911]
MW (SD)	1,3 (19,29)	-6,0 (19,44)		
Median	0,0	-8,3		
Q1; Q3	-12,5; 20,8	-16,7; 0,0		
Min; Max	-38; 33	-42; 54		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,12 (3,412) [-4,727; 8,965]	-2,66 (3,779) [-10,25; 4,919]		
Woche 96				
n (%)	28 (39)	22 (34)	-	-
MW (SD)	69,6 (23,35)	74,4 (19,64)		
Median	70,8	75,0		
Q1; Q3	52,1; 87,5	62,5; 91,7		
Min; Max	25; 100	29; 100		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	20 (28)	19 (30)	-0,41 [-11,211; 10,389] 0,9389	0,046 [-0,582; 0,674]
MW (SD)	-3,3 (14,47)	-4,2 (21,29)		
Median	-4,2	0,0		
Q1; Q3	-12,5; 0,0	-20,8; 8,3		
Min; Max	-29; 38	-46; 38		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-2,99 (3,732) [-10,56; 4,590]	-2,58 (3,943) [-10,58; 5,430]		
Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe				
Baseline				
n (%)	50 (70)	52 (81)	-	-
MW (SD)	67,2 (24,20)	66,8 (24,50)		
Median	66,7	66,7		
Q1; Q3	50,0; 87,5	45,8; 91,7		
Min; Max	0; 100	13; 100		
Woche 24				
n (%)	56 (79)	58 (91)	-	-
MW (SD)	67,6 (22,59)	67,8 (25,17)		
Median	70,8	68,8		
Q1; Q3	56,3; 82,3	50,0; 91,7		
Min; Max	8; 100	21; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	40 (56)	49 (77)	1,19 [-6,200; 8,579] 0,7496	0,004 [-0,414; 0,421]
MW (SD)	0,8 (18,47)	0,8 (19,39)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-12,5; 6,3	-12,5; 12,5		
Min; Max	-29; 46	-38; 46		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,93 (3,105) [-5,240; 7,109]	-0,26 (2,782) [-5,786; 5,275]		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Woche 48				
n (%)	51 (72)	43 (67)	-	-
MW (SD)	68,9 (24,20)	68,8 (21,47)		
Median	75,0	70,8		
Q1; Q3	54,2; 91,7	54,2; 87,5		
Min; Max	13; 100	25; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	35 (49)	36 (56)	3,65 [-5,083; 12,378] 0,4073	0,211 [-0,255; 0,678]
MW (SD)	1,8 (19,39)	-2,5 (21,48)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-8,3; 8,3	-12,5; 8,3		
Min; Max	-33; 50	-63; 50		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-0,09 (3,590) [-7,253; 7,077]	-3,74 (3,359) [-10,44; 2,969]		
Woche 72				
n (%)	42 (59)	29 (45)	-	-
MW (SD)	67,2 (23,77)	71,8 (21,84)		
Median	70,8	70,8		
Q1; Q3	54,2; 83,3	58,3; 87,5		
Min; Max	13; 100	17; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	31 (44)	25 (39)	1,16 [-7,702; 10,026] 0,7936	0,128 [-0,399; 0,655]
MW (SD)	-0,8 (18,08)	-3,2 (18,88)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-8,3; 12,5	-16,7; 12,5		
Min; Max	-42; 38	-33; 25		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,45 (3,182) [-5,936; 6,836]	-0,71 (3,488) [-7,711; 6,287]		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Woche 96				
n (%)	28 (39)	22 (34)	-	-
MW (SD)	70,4 (21,47)	68,8 (22,26)		
Median	75,0	66,7		
Q1; Q3	58,3; 85,4	54,2; 87,5		
Min; Max	29; 100	25; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	20 (28)	19 (30)	4,43 [-7,580; 16,448] 0,4587	0,11 [-0,519; 0,738]
MW (SD)	-0,2 (21,65)	-2,6 (22,58)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-14,6; 8,3	-20,8; 12,5		
Min; Max	-29; 46	-42; 46		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,87 (4,175) [-6,611; 10,341]	-2,57 (4,358) [-11,42; 6,279]		
Kognitive Fatigue				
Baseline				
n (%)	50 (70)	52 (81)	-	-
MW (SD)	70,9 (28,19)	76,7 (21,41)		
Median	79,2	77,1		
Q1; Q3	50,0; 95,8	60,4; 95,8		
Min; Max	0; 100	0; 100		
Woche 24				
n (%)	56 (79)	58 (91)	-	-
MW (SD)	74,5 (23,83)	74,0 (23,60)		
Median	79,2	79,2		
Q1; Q3	56,3; 100,0	54,2; 95,8		
Min; Max	21; 100	4; 100		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	40 (56)	49 (77)	4,78 [-2,467; 12,028] 0,1932	0,307 [-0,113; 0,727]
MW (SD)	2,8 (19,21)	-2,9 (18,09)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-8,3; 12,5	-12,5; 4,2		
Min; Max	-42; 54	-50; 46		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,26 (3,009) [-3,722; 8,245]	-2,52 (2,726) [-7,940; 2,902]		
Woche 48				
n (%)	51 (72)	43 (67)	-	-
MW (SD)	73,4 (23,60)	76,5 (21,46)		
Median	79,2	79,2		
Q1; Q3	58,3; 95,8	58,3; 100,0		
Min; Max	4; 100	29; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	35 (49)	36 (56)	3,45 [-4,173; 11,067] 0,3698	0,327 [-0,142; 0,795]
MW (SD)	4,3 (15,28)	-1,5 (19,56)		
Median	0,0	2,1		
Q1; Q3	-4,2; 12,5	-12,5; 8,3		
Min; Max	-21; 46	-50; 46		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,42 (3,099) [-3,762; 8,609]	-1,02 (2,893) [-6,798; 4,752]		
Woche 72				
n (%)	43 (61)	29 (45)	-	-
MW (SD)	72,1 (22,19)	77,2 (19,50)		
Median	75,0	83,3		
Q1; Q3	50,0; 91,7	58,3; 95,8		
Min; Max	33; 100	42; 100		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	31 (44)	25 (39)	-2,23 [-11,346; 6,888] 0,6258	0,061 [-0,466; 0,588]
MW (SD)	0,3 (16,52)	-1,0 (25,27)		
Median	0,0	-4,2		
Q1; Q3	-4,2; 4,2	-12,5; 8,3		
Min; Max	-46; 38	-46; 58		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,75 (3,257) [-5,789; 7,284]	2,98 (3,535) [-4,117; 10,069]		
Woche 96				
n (%)	28 (39)	22 (34)	-	-
MW (SD)	69,6 (27,98)	74,6 (21,13)		
Median	70,8	77,1		
Q1; Q3	56,3; 95,8	62,5; 95,8		
Min; Max	13; 100	33; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,21 (3,814) [-7,530; 7,958]	-3,42 (4,010) [-11,57; 4,717]		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	20 (28)	19 (30)	3,64 [-7,483; 14,761] 0,5109	0,366 [-0,267; 1,000]
MW (SD)	1,3 (11,48)	-5,3 (22,60)		
Median	0,0	-4,2		
Q1; Q3	-4,2; 6,3	-20,8; 12,5		
Min; Max	-25; 33	-50; 33		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,21 (3,814) [-7,530; 7,958]	-3,42 (4,010) [-11,57; 4,717]		
<p>^aLS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem Fatigue Score als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem entsprechenden Fatigue Score zu der Baseline als Kovariaten.</p> <p>^bDas Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; MD: Mittelwertdifferenz; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>				

Die Veränderung in der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale der Elternversion von Baseline zu Woche 24 in der Skala **Allgemeine Fatigue** betrug sowohl in der DMF- als auch in der IFN β -1a-Gruppe -4,2 (Median), zu Woche 48 in der DMF-Gruppe 4,2 (Median) und in der IFN β -1a-Gruppe -4,2 (Median), zu Woche 72 in der DMF-Gruppe 0,0 (Median) und in der IFN β -1a-Gruppe -8,3 (Median) sowie zu Woche 96 in der DMF-Gruppe -4,2 (Median) und in der IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median).

In der Skala Fatigue bezogen auf **Schlaf/Ruhe** betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 24, zu Woche 48, zu Woche 72 und zu Woche 96 jeweils sowohl in der DMF- als auch in der IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median).

Die Veränderung in der Skala **Kognitive Fatigue** von Baseline zu Woche 24 betrug wohl in der DMF- als auch in der IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 in der DMF-Gruppe 0,0 (Median) und in der IFN β -1a-Gruppe 2,1 (Median), zu Woche 72 und Woche 96 in der DMF-Gruppe 0,0 (Median) und in der IFN β -1a-Gruppe -4,2 (Median).

Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich zu Woche 48 in der Skala **Allgemeine Fatigue** signifikant voneinander. DMF zeigte hier einen Vorteil bei der Veränderung zu Baseline in Woche 48 in Bezug auf den Vergleichsarm (LS MD = 12,94; 95 %-KI [4,279; 21,595]; $p = 0,0040$).

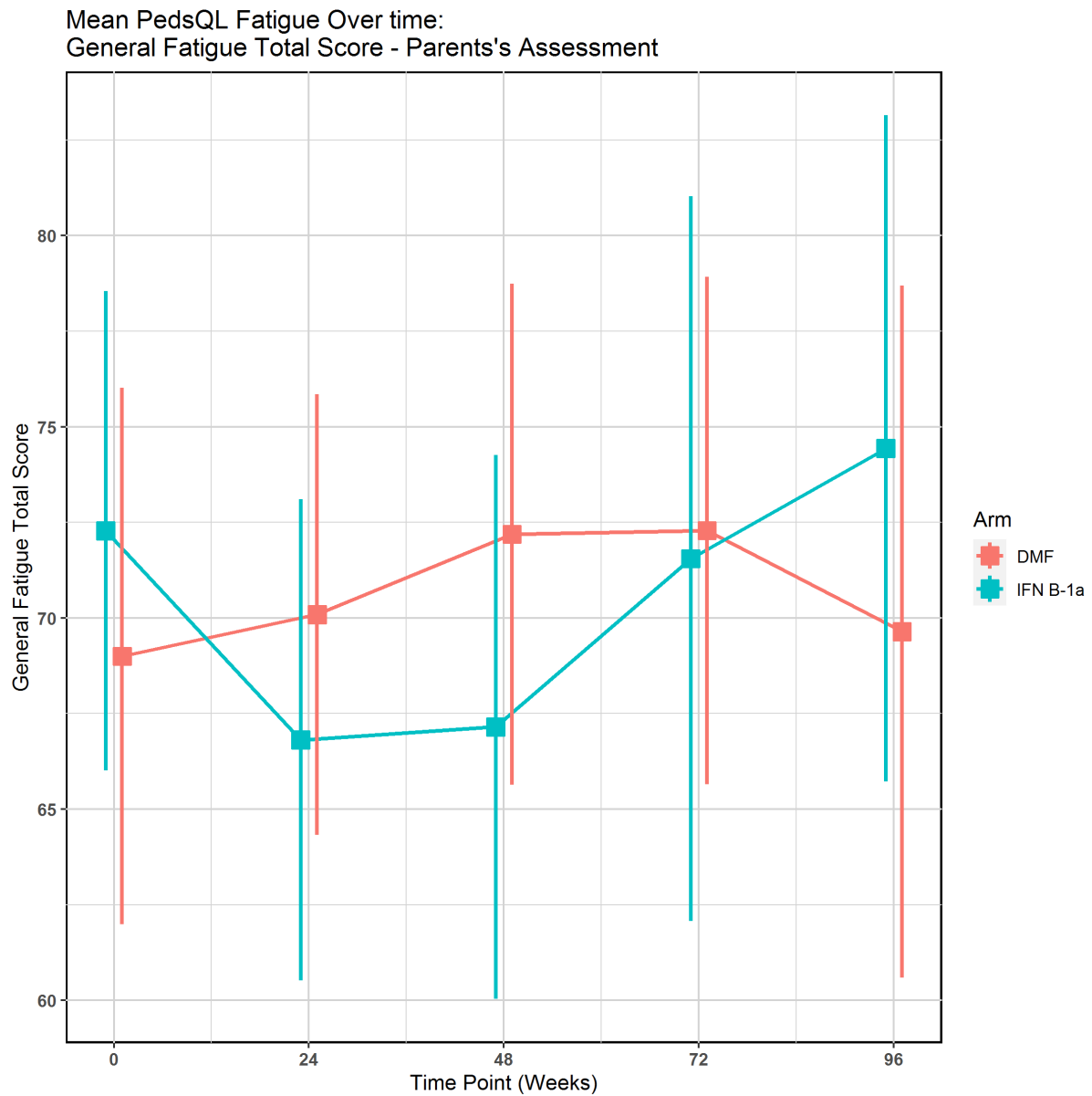


Abbildung 4-21: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

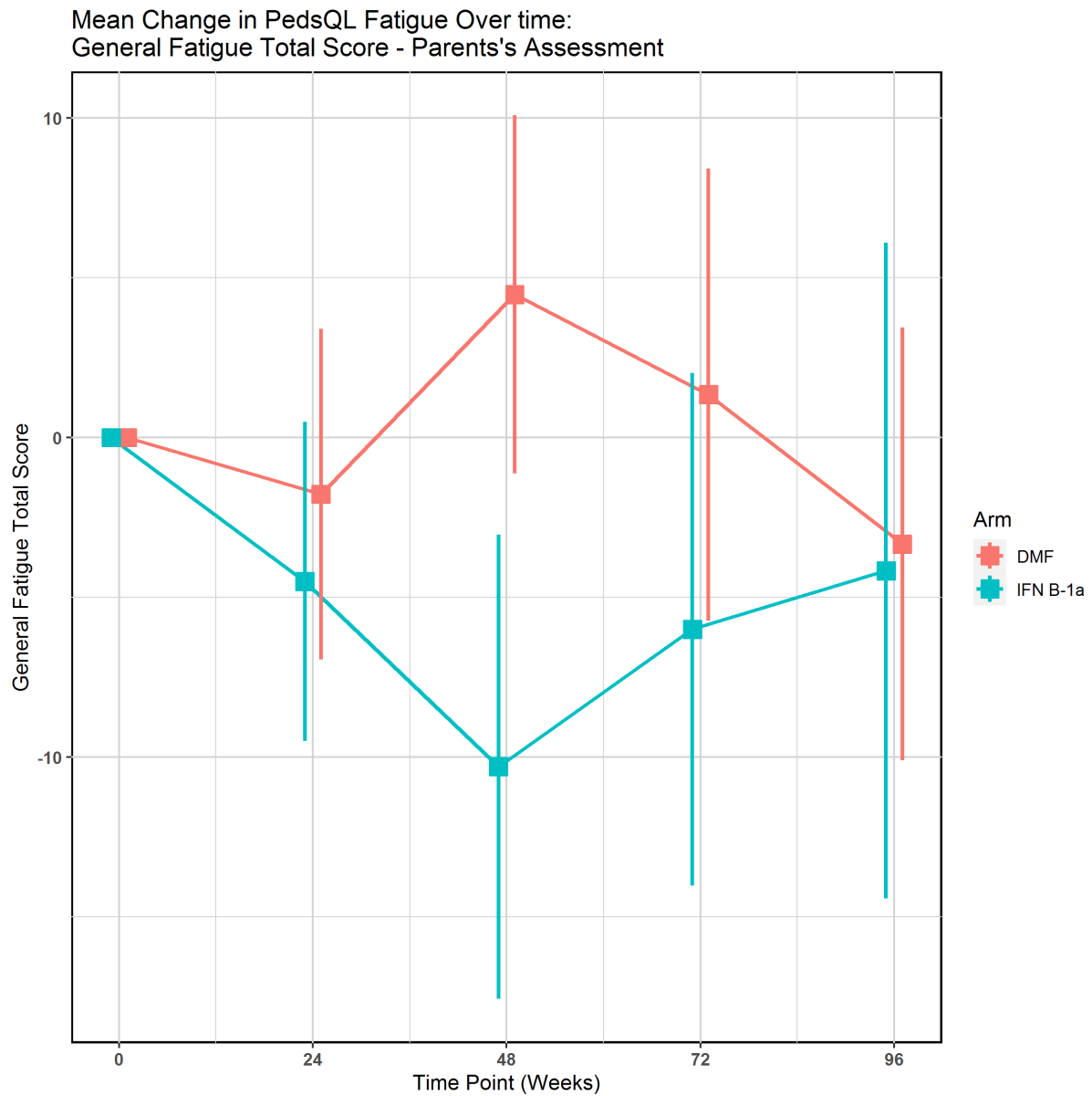


Abbildung 4-22: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, allgemeine Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert

Quelle: Anhang 4-G

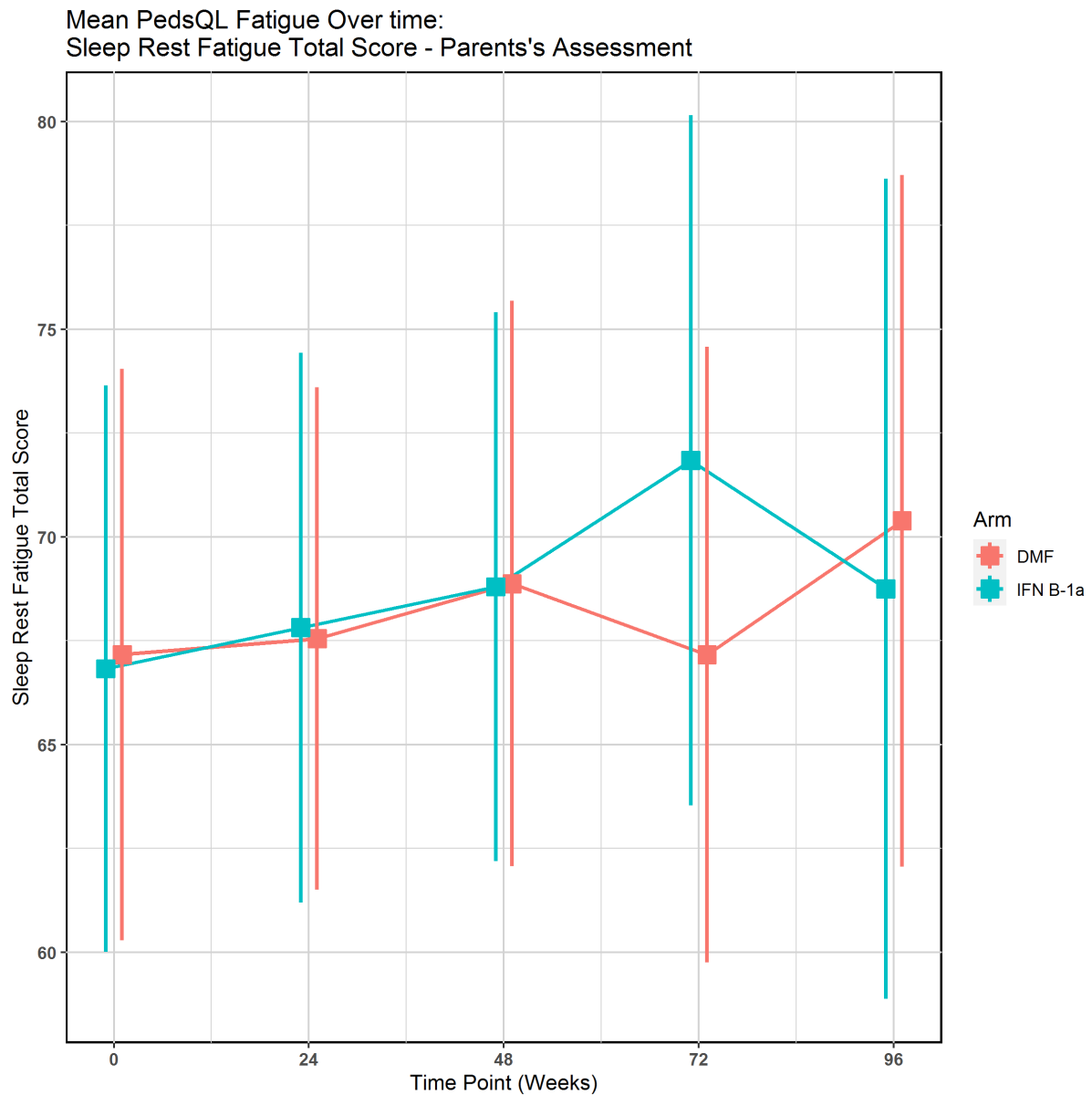


Abbildung 4-23: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit
Quelle: Anhang 4-G

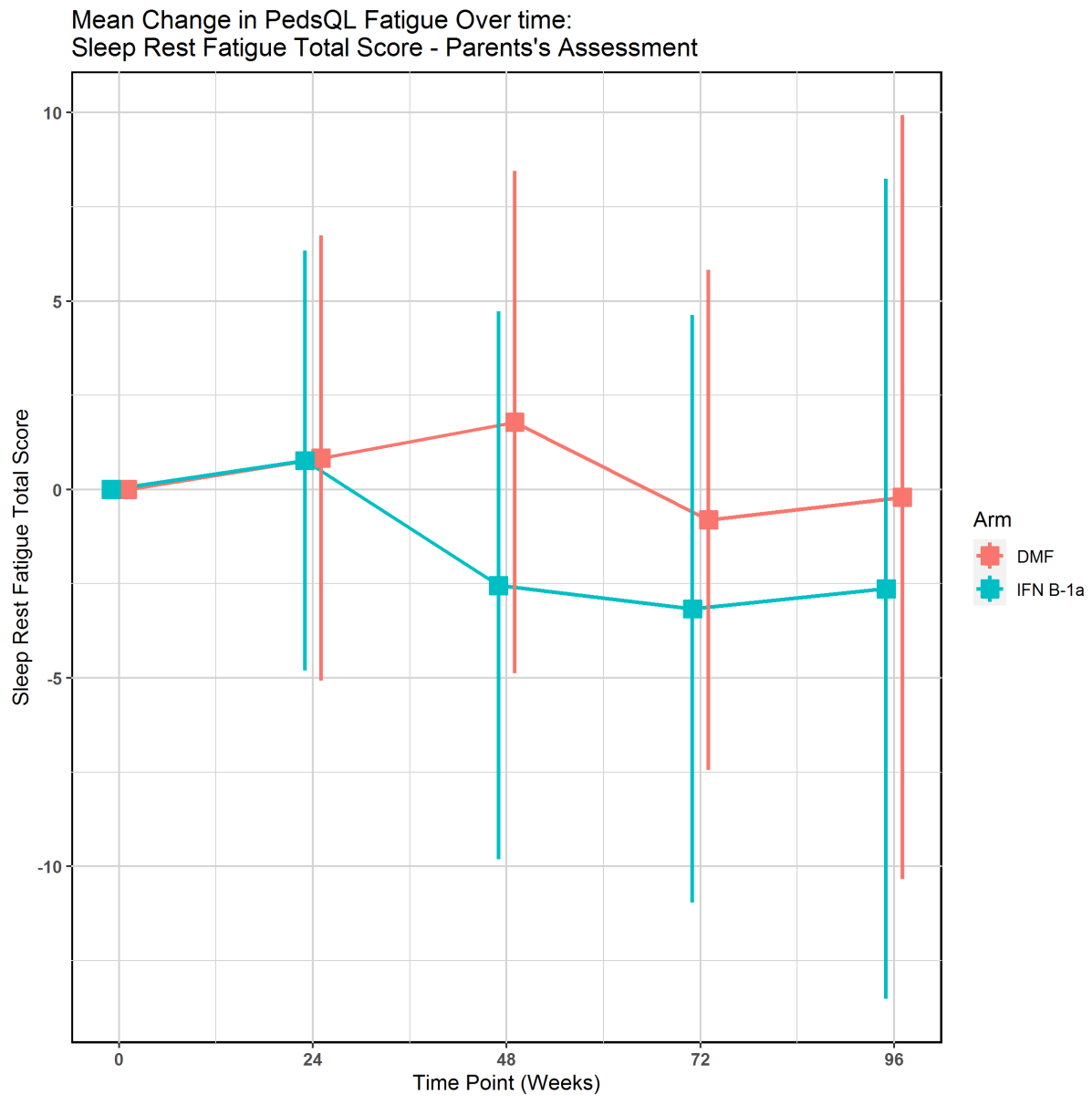


Abbildung 4-24: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert

Quelle: Anhang 4-G

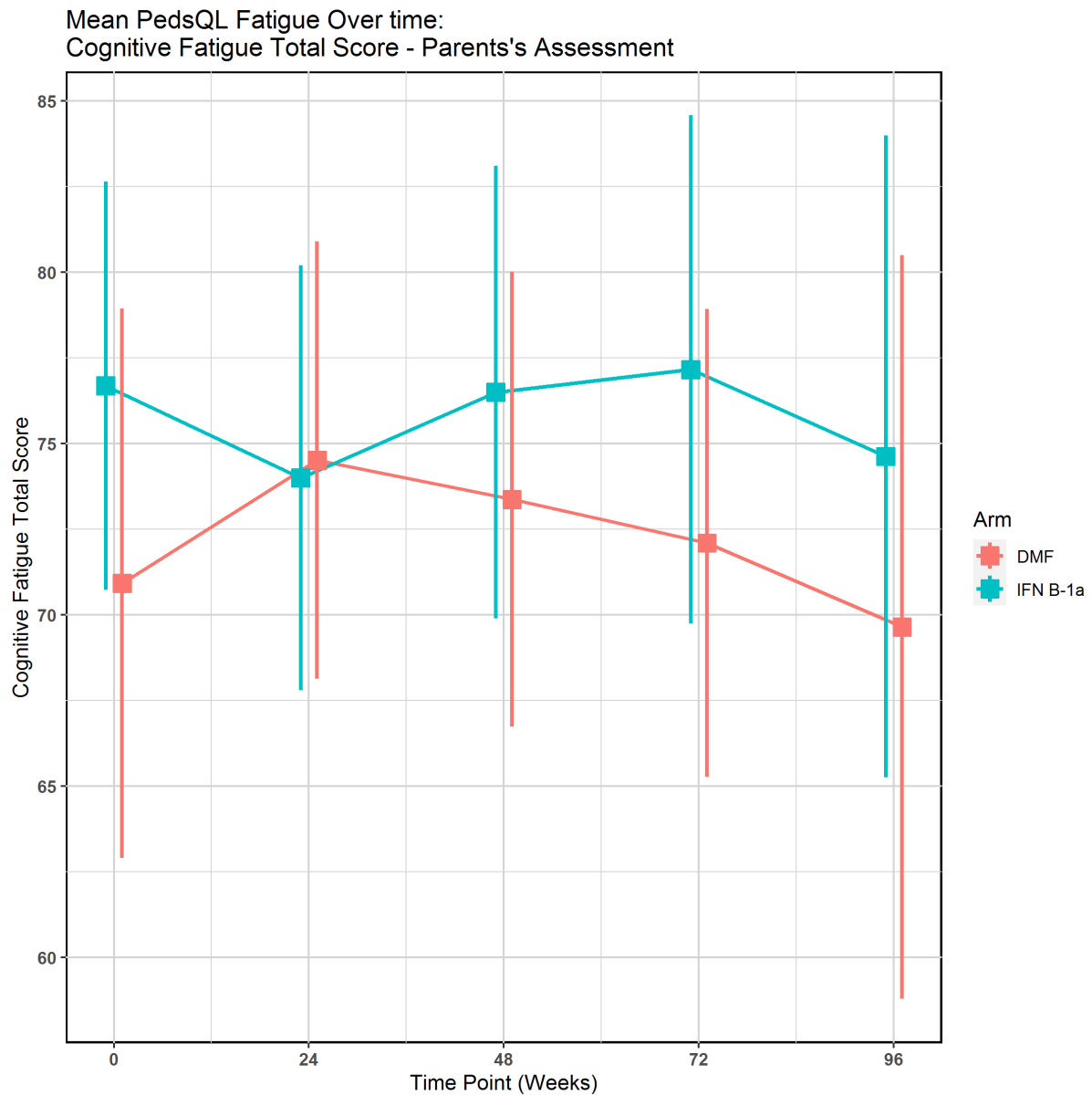


Abbildung 4-25: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

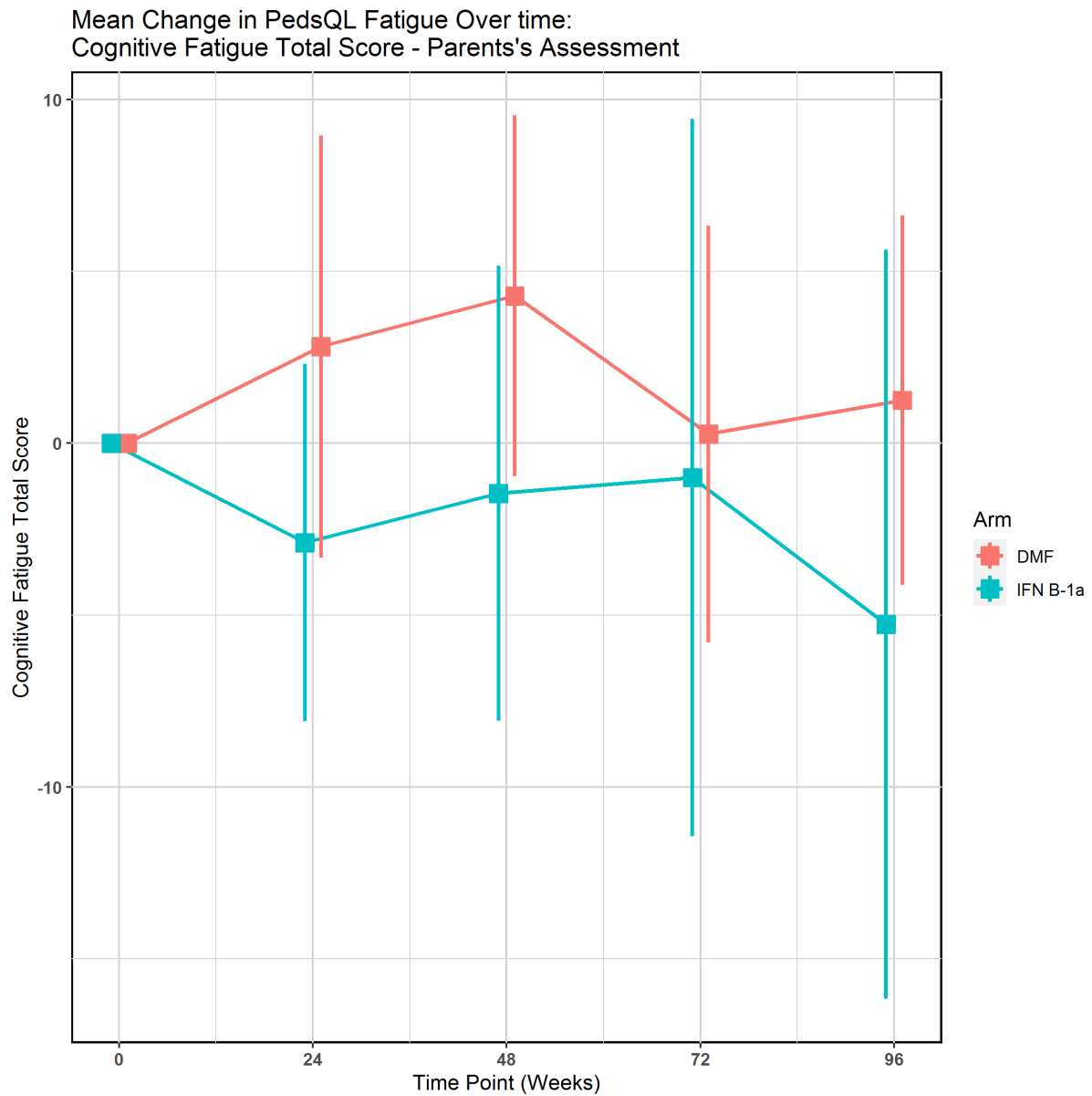


Abbildung 4-26: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale, kognitive Fatigue (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.3.1 PedsQL™ Quality of Life Scale – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „PedsQL™ Quality of Life Scale“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Der verwendete „PedsQL™ Quality of Life Scale“ des Pediatric Quality of Life Inventory™ („PedsQL™“) besteht aus 23 Fragen in 4 Dimensionen: physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion. Die Bewertung für jede Frage basiert auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von „0“ (Nie) bis „4“ (Fast immer). Jeder einzelne Score wird dann umgekehrt (von 4 subtrahiert) und linear wie folgt transformiert, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen:</p> $0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0$ <p>Bei der Erfassung des PedsQL™ stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern/gesetzliche Vertreter zur Verfügung.</p> <p>Für jede Dimension ist die Gesamtpunktzahl die (Summe aller Fragen)/(Anzahl der beantworteten Fragen). Wenn innerhalb einer Dimension mehr als 3 Antworten fehlen, wird die Gesamtpunktzahl für diese Dimension nicht berechnet und als fehlend betrachtet.</p> <p><u>Patientenpopulation (Gesamtpopulation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MITT-Population: Patientinnen und Patienten (13 Jahre alt oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (Baseline) • Woche 24 (± 5 Tage) • Woche 48 (± 5 Tage) • Woche 72 (± 5 Tage) • Woche 96 (± 5 Tage) • Bei außerplanmäßigen Schub-Bewertungs-Visiten (Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin, wurden so schnell wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach Verdacht auf einen Schub durchgeführt) <p><u>Variablen:</u> jeweils für die Selbsterhebung durch den Patienten /die Patientin und für eine Bewertung durch Eltern/gesetzlichen Stellvertreter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline: Woche 24, 48, 72 und Woche 96 • Rücklaufquote für Woche 24, 48, 72 und Woche 96 • Responderanalyse: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer MCID von 15 % (dargestellt in Anhang 4-G) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Bei jeder geplanten Visite mit Erhebung des PedsQL™ Quality of Life Scale werden die entsprechenden deskriptiven Statistiken für jede Dimension zusammengefasst. Patienten, ohne Baseline-Wert, jedoch mit erfassten Werten wurden für die jeweilige Visite deskriptiv mitgezählt. Die Ergebnisse für jede Skala werden für die Selbsteinschätzung und die Elternbewertung präsentiert. Die Veränderung zu Baseline wurde auch für diese Scores dargestellt. LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem Life Scale Score</p>

als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem entsprechenden Life Scale Score zu der Baseline als Kovariaten.

Das Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Im Rahmen der Responderanalysen wurden RR, OR, ARR und dazugehörige Konfidenzintervalle sowie der p-Wert mit der Standard Wald-Methodik bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet, wobei OR und RR mit der modifizierten Wald-Methodik und ARR mit der korrigierten Wald-Methodik geschätzt wurden. Patienten mit einem Baseline-Wert, jedoch ohne einen Wert zum jeweiligen Zeitpunkt, wurden zum entsprechenden Zeitpunkt als Non-Responder berücksichtigt. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MCID: minimal clinically important difference; mITT: modified intention to treat; OR: Odds Ratio; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko; LS: Least Squares

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der mITT-Population vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Die Bearbeitung der PedsQL™ Quality of Life Scale wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung der PedsQL™ Quality of Life Scale durch den Patienten / die Patientin bzw. dessen / deren Eltern selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL™ Quality of Life Scale“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Rückläuferquote der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rückläuferquote Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten beim PedsQL™ Quality of Life			
Rückläufer, n (%)^{a, b}	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Physische Funktion (About My Health and Activities)			
Baseline	56 (79)	56 (88)	112 (83)
Woche 24	67 (94)	62 (97)	129 (96)
Woche 48	62 (87)	52 (81)	114 (84)
Woche 72	59 (83)	41 (64)	100 (74)
Woche 96	54 (76)	38 (59)	92 (68)
Emotionale Funktion (About My Feelings)			
Baseline	56 (79)	56 (88)	112 (83)
Woche 24	67 (94)	62 (97)	129 (96)
Woche 48	62 (87)	52 (81)	114 (84)
Woche 72	59 (83)	41 (64)	100 (74)
Woche 96	54 (76)	38 (59)	92 (68)
Soziale Funktion (How I get Along With Others)			
Baseline	56 (79)	56 (88)	112 (83)
Woche 24	67 (94)	62 (97)	129 (96)
Woche 48	62 (87)	52 (81)	114 (84)
Woche 72	59 (83)	41 (64)	100 (74)
Woche 96	54 (76)	38 (59)	92 (68)
Schulische Funktion (About Work or School)			
Baseline	55 (77)	56 (88)	111 (82)
Woche 24	66 (93)	61 (95)	127 (94)
Woche 48	61 (86)	52 (81)	113 (84)
Woche 72	59 (83)	41 (64)	100 (74)
Woche 96	54 (76)	38 (59)	92 (68)
^a n bezieht sich auf Patientinnen und Patienten			
^b Rücklaufquoten beziehen sich auf die einzelnen Zeitpunkte			
DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™			
Quelle: Anhang 4-G			

Die Rücklaufquote in der PedsQL™ Quality of Life Scale in der pädiatrischen Version lag über 70 %, außer in den Wochen 72 und 96 in der IFN β -1a-Gruppe. Dieses lässt sich dadurch erklären, dass im IFN β -1a-Arm mehr Patientinnen und Patienten die Studie abbrachen (30 Patientinnen und Patienten) als im DMF-Arm (16 Patientinnen und Patienten). Diese Patientinnen und Patienten standen für die Auswertung der Endpunkte nicht mehr zur Verfügung, wodurch die geringere Rückläuferquote zustande kommt.

Tabelle 4-48: Rückläuferquote der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rückläuferquote der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter beim PedsQL™ Quality of Life			
Rückläufer, n (%)^{a, b}	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	Gesamt N = 135
Physische Funktion			
Baseline	47 (66)	52 (81)	99 (73)
Woche 24	56 (79)	58 (91)	114 (84)
Woche 48	52 (73)	43 (67)	95 (70)
Woche 72	46 (65)	29 (45)	75 (56)
Woche 96	29 (41)	22 (34)	51 (38)
Emotionale Funktion			
Baseline	47 (66)	52 (81)	99 (73)
Woche 24	55 (77)	58 (91)	113 (84)
Woche 48	52 (73)	43 (67)	95 (70)
Woche 72	46 (65)	29 (45)	75 (56)
Woche 96	29 (41)	22 (34)	51 (38)
Soziale Funktion			
Baseline	47 (66)	52 (81)	99 (73)
Woche 24	56 (79)	58 (91)	114 (84)
Woche 48	52 (73)	43 (67)	95 (70)
Woche 72	46 (65)	29 (45)	75 (56)
Woche 96	29 (41)	22 (34)	51 (38)
Schulische Funktion			
Baseline	46 (65)	52 (81)	98 (73)
Woche 24	56 (79)	56 (88)	112 (83)
Woche 48	51 (72)	43 (67)	94 (70)
Woche 72	46 (65)	29 (45)	75 (56)
Woche 96	29 (41)	22 (34)	51 (38)
^a n bezieht sich auf Patientinnen und Patienten			
^b Rücklaufquoten beziehen sich auf die einzelnen Zeitpunkte			
DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; Quelle: Anhang 4-G			

Die Rücklaufquote in der PedsQL™ Quality of Life Scale in der Elternversion lag im DMF-Arm bis einschließlich Woche 48 über 70 %, im IFN β -1a-Arm wurden nur zu Woche 24 Rückläuferquoten über 70 % erreicht.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Physische Funktion (About My Health and Activities)				
Baseline				
n (%)	56 (79)	56 (88)	-	-
MW (SD)	76,9 (22,64)	79,6 (18,52)		
Median	82,8	87,5		
Q1; Q3	68,8; 93,8	65,6; 93,8		
Min; Max	0; 100	28; 100		
Woche 24				
n (%)	67 (94)	62 (97)	-	-
MW (SD)	78,9 (17,29)	78,5 (19,70)		
Median	81,3	84,4		
Q1; Q3	68,8; 93,8	71,9; 93,8		
Min; Max	34; 100	22; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	47 (66)	53 (83)	2,755 [-1,902; 7,411] 0,2432	0,218 [-0,176; 0,612]
MW (SD)	2,5 (14,23)	-0,4 (11,59)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-6,3; 9,4	-6,3; 3,1		
Min; Max	-34; 34	-31; 28		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,11 (1,837) [-0,539; 6,754]	0,35 (1,801) [-3,223; 3,928]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 48				
n (%)	62 (87)	52 (81)	-	-
MW (SD)	77,1 (19,58)	81,5 (17,76)		
Median	81,3	87,5		
Q1; Q3	65,6; 90,6	75,0; 93,8		
Min; Max	0; 100	13; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	40 (56)	41 (64)	0,049 [-5,362; 5,460] 0,9857	0,024 [-0,411; 0,460]
MW (SD)	0,5 (13,53)	0,2 (12,54)		
Median	3,1	0,0		
Q1; Q3	-4,7; 7,8	-3,1; 6,3		
Min; Max	-38; 28	-31; 19		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,039 (2,133) [-4,208; 4,286]	-0,010 (2,124) [-4,238; 4,219]		
Woche 72				
n (%)	59 (83)	42 (66)	-	-
MW (SD)	77,0 (20,82)	80,8 (16,46)		
Median	84,4	87,5		
Q1; Q3	59,4; 93,8	68,8; 93,8		
Min; Max	22; 100	44; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	36 (51)	30 (47)	-1,145 [-7,623; 5,334] 0,7251	0,01 [-0,474; 0,495]
MW (SD)	-1,3 (15,82)	-1,5 (14,16)		
Median	-1,6	0,0		
Q1; Q3	-10,9; 7,8	-9,4; 6,3		
Min; Max	-41; 38	-28; 22		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,28 (2,327) [-4,370; 4,933]	1,43 (2,598) [-3,767; 6,619]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 96				
n (%)	54 (76)	39 (61)		
MW (SD)	78,6 (19,28)	82,9 (17,05)		
Median	84,4	87,5	-	-
Q1; Q3	68,8; 93,8	71,9; 100,0		
Min; Max	9; 100	28; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	24 (34)	22 (34)		
MW (SD)	-7,2 (17,37)	3,6 (15,86)		
Median	-4,7	3,1	-9,230	-0,643
Q1; Q3	-20,3; 4,7	0,0; 12,5	[-18,547; 0,088]	[-1,237; -0,049]
Min; Max	-50; 25	-31; 44	0,0521	
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-5,75 (3,170) [-12,147; 0,649]	3,48 (3,453) [-3,489; 10,450]		
Emotionale Funktion (About My Feelings)				
Baseline				
n (%)	56 (79)	56 (88)		
MW (SD)	64,6 (25,41)	74,2 (18,29)		
Median	65,0	75,0	-	-
Q1; Q3	50,0; 87,5	60,0; 87,5		
Min; Max	0; 100	30; 100		
Woche 24				
n (%)	67 (94)	62 (97)		
MW (SD)	69,3 (22,46)	71,1 (20,65)		
Median	70,0	75,0	-	-
Q1; Q3	55,0; 90,0	55,0; 90,0		
Min; Max	15; 100	25; 100		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	47 (66)	53 (83)	2,232 [-4,526; 8,990] 0,5137	0,306 [-0,089; 0,701]
MW (SD)	3,7 (17,83)	-1,8 (18,52)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-5,0; 10,0	-10,0; 10,0		
Min; Max	-45; 55	-60; 35		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,43 (2,621) [-1,775; 8,632]	1,20 (2,595) [-3,954; 6,347]		
Woche 48				
n (%)	62 (87)	52 (81)	-	-
MW (SD)	70,3 (25,06)	71,6 (21,87)		
Median	72,5	75,0		
Q1; Q3	55,0; 95,0	57,5; 90,0		
Min; Max	10; 100	15; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	4,98 (3,242) [-1,480; 11,430]	-0,31 (3,267) [-6,812; 6,200]		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	40 (56)	41 (64)	5,281 [-3,054; 13,616] 0,2109	0,39 [-0,050; 0,830]
MW (SD)	6,5 (22,51)	-1,3 (17,09)		
Median	2,5	0,0		
Q1; Q3	-5,0; 17,5	-15,0; 10,0		
Min; Max	-40; 65	-45; 35		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	4,98 (3,242) [-1,480; 11,430]	-0,31 (3,267) [-6,812; 6,200]		
Woche 72				
n (%)	59 (83)	42 (66)	-	-
MW (SD)	69,0 (24,74)	72,6 (20,64)		
Median	75,0	72,5		
Q1; Q3	50,0; 90,0	60,0; 90,0		
Min; Max	15; 100	25; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	4,98 (3,242) [-1,480; 11,430]	-0,31 (3,267) [-6,812; 6,200]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	36 (51)	30 (47)	-3,458 [-11,737; 4,821] 0,4070	-0,052 [-0,536; 0,433]
MW (SD)	2,5 (18,84)	3,4 (16,38)		
Median	5,0	2,5		
Q1; Q3	-7,5; 15,0	-10,0; 15,0		
Min; Max	-35; 45	-25; 40		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	2,54 (2,936) [-3,328; 8,408]	6,00 (3,320) [-0,638; 12,633]		
Woche 96				
n (%)	54 (76)	39 (61)	-	-
MW (SD)	66,5 (24,98)	73,2 (21,87)		
Median	70,0	75,0		
Q1; Q3	45,0; 90,0	60,0; 95,0		
Min; Max	15; 100	20; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	24 (34)	22 (34)	-15,70 [-26,283; -5,123] 0,0046	-0,664 [-1,259; -0,069]
MW (SD)	-4,8 (21,14)	7,8 (16,41)		
Median	-5,0	7,5		
Q1; Q3	-20,0; 12,5	-5,0; 22,5		
Min; Max	-50; 35	-20; 40		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-4,82 (3,586) [-12,056; 2,419]	10,88 (3,944) [2,925; 18,842]		
Soziale Funktion (How I get Along With Others)				
Baseline				
n (%)	56 (79)	56 (88)	-	-
MW (SD)	85,9 (19,93)	89,1 (14,77)		
Median	95,0	95,0		
Q1; Q3	75,0; 100,0	85,0; 100,0		
Min; Max	20; 100	45; 100		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 24				
n (%)	67 (94)	62 (97)		
MW (SD)	87,1 (16,65)	89,7 (13,71)		
Median	95,0	95,0	-	-
Q1; Q3	75,0; 100,0	85,0; 100,0		
Min; Max	25; 100	50; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	47 (66)	53 (83)		
MW (SD)	0,1 (11,59)	0,4 (9,81)		
Median	0,0	0,0	-0,471	-0,023
Q1; Q3	0,0; 5,0	-5,0; 5,0	[-4,232; 3,290]	[-0,416; 0,370]
Min; Max	-35; 25	-35; 25	0,8043	
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,14 (1,483) [-1,801; 4,086]	1,61 (1,454) [-1,273; 4,499]		
Woche 48				
n (%)	62 (87)	52 (81)		
MW (SD)	84,9 (20,54)	90,0 (16,18)		
Median	95,0	95,0	-	-
Q1; Q3	75,0; 100,0	85,0; 100,0		
Min; Max	30; 100	20; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	40 (56)	41 (64)		
MW (SD)	-0,4 (10,15)	0,4 (10,86)		
Median	0,0	0,0	-0,656	-0,07
Q1; Q3	-2,5; 5,0	0,0; 5,0	[-5,199; 3,886]	[-0,506; 0,365]
Min; Max	-30; 25	-25; 35	0,7743	
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-0,81 (1,791) [-4,380; 2,751]	-0,16 (1,778) [-3,699; 3,382]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 72				
n (%)	59 (83)	42 (66)		
MW (SD)	86,7 (16,98)	92,4 (11,80)		
Median	95,0	100,0	-	-
Q1; Q3	75,0; 100,0	85,0; 100,0		
Min; Max	30; 100	50; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	36 (51)	30 (47)		
MW (SD)	1,0 (11,39)	1,5 (8,52)		
Median	0,0	2,5	-1,059	-0,052
Q1; Q3	-5,0; 5,0	0,0; 5,0	[-5,298; 3,179]	[-0,536; 0,433]
Min; Max	-30; 30	-20; 15	0,6191	
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,52 (1,525) [-1,530; 4,566]	2,58 (1,696) [-0,812; 5,968]		
Woche 96				
n (%)	54 (76)	39 (61)		
MW (SD)	86,7 (17,80)	93,6 (10,76)		
Median	95,0	100,0	-	-
Q1; Q3	75,0; 100,0	90,0; 100,0		
Min; Max	30; 100	60; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	24 (34)	22 (34)		
MW (SD)	-4,8 (15,84)	5,9 (13,68)		
Median	0,0	5,0	-8,672	-0,72
Q1; Q3	-7,5; 0,0	0,0; 15,0	[-16,440; -0,903]	[-1,318; -0,123]
Min; Max	-45; 35	-25; 35	0,0296	
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-3,61 (2,648) [-8,950; 1,739]	5,07 (2,881) [-0,749; 10,881]		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Schulische Funktion (About Work or School)				
Baseline				
n (%)	55 (77)	56 (88)	-	-
MW (SD)	63,5 (25,43)	70,6 (17,76)		
Median	65,0	75,0		
Q1; Q3	50,0; 85,0	57,5; 85,0		
Min; Max	0; 100	25; 100		
Woche 24				
n (%)	66 (93)	61 (95)	-	-
MW (SD)	67,7 (22,02)	67,9 (21,88)		
Median	65,0	70,0		
Q1; Q3	55,0; 90,0	50,0; 85,0		
Min; Max	25; 100	10; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	47 (66)	53 (83)	3,730 [-2,070; 9,531] 0,2048	0,354 [-0,042; 0,750]
MW (SD)	3,5 (16,84)	-1,9 (13,67)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-10,0; 10,0	-10,0; 5,0		
Min; Max	-20; 50	-40; 30		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,10 (2,261) [-1,388; 7,588]	-0,63 (2,245) [-5,087; 3,826]		
Woche 48				
n (%)	61 (86)	52 (81)	-	-
MW (SD)	68,4 (22,45)	70,4 (20,26)		
Median	65,0	75,0		
Q1; Q3	55,0; 85,0	50,0; 85,0		
Min; Max	0; 100	30; 100		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	40 (56)	41 (64)	3,627 [-3,467; 10,720] 0,3119	0,333 [-0,106; 0,772]
MW (SD)	5,5 (18,29)	-0,2 (16,16)		
Median	5,0	5,0		
Q1; Q3	-5,0; 10,0	-10,0; 10,0		
Min; Max	-30; 55	-45; 30		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,67 (2,758) [-1,818; 9,167]	0,048 (2,811) [-5,550; 5,645]		
Woche 72				
n (%)	59 (83)	42 (66)	-	-
MW (SD)	65,1 (23,69)	72,4 (18,94)		
Median	70,0	75,0		
Q1; Q3	45,0; 80,0	60,0; 90,0		
Min; Max	5; 100	25; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	36 (51)	30 (47)	-3,607 [-10,947; 3,732] 0,3297	-0,056 [-0,541; 0,428]
MW (SD)	0,3 (16,86)	1,2 (14,42)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-10,0; 10,0	-5,0; 10,0		
Min; Max	-25; 40	-35; 30		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,74 (2,590) [-4,434; 5,919]	4,35 (2,976) [-1,599; 10,300]		
Woche 96				
n (%)	54 (76)	39 (61)	-	-
MW (SD)	68,1 (21,90)	71,9 (22,32)		
Median	70,0	75,0		
Q1; Q3	55,0; 85,0	55,0; 95,0		
Min; Max	15; 100	15; 100		

Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	24 (34)	22 (34)	-3,805 [-17,385; 9,775] 0,5748	-0,05 [-0,629; 0,528]
MW (SD)	-1,7 (28,58)	-0,5 (17,79)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-20,0; 22,5	-15,0; 10,0		
Min; Max	-75; 55	-35; 35		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-2,69 (4,579) [-11,933; 6,550]	1,11 (5,077) [-9,133; 11,360]		
^a LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem Life Scale Score als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem entsprechenden Life Scale Score zu der Baseline als Kovariaten. ^b Das Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; MD: Mittelwertdifferenz; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler Quelle: Anhang 4-G				

Die Veränderung in der PedsQL™ Quality of Life Scale der pädiatrischen Patientinnen und Patienten von Baseline zu Woche 24 in der Skala **Physische Funktion** (About My Health and Activities) betrug sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 3,1 (Median) in der DMF-Gruppe und 0,0 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe, zu Woche 72 in der DMF-Gruppe -1,6 (Median) und 0,0 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe sowie zu Woche 96 -4,7 (Median) in der DMF-Gruppe und 3,1 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe.

In der Skala **Emotionale Funktion** betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 24 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 in der DMF-Gruppe 2,5 (Median) und 0,0 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe, zu Woche 72 5,0 (Median) in der DMF-Gruppe und 2,5 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe sowie zu Woche 96 in der DMF-Gruppe -5,0 (Median) und 7,5 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe. Zu Woche 96 unterscheiden sich die Behandlungsgruppen signifikant voneinander.

Die Veränderung in der Skala **Soziale Funktion** von Baseline zu Woche 24 und zu Woche 48 betrug sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 72 0,0 (Median) in der DMF-Gruppe und 2,5 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe sowie zu

Woche 96 0,0 (Median) in der DMF-Gruppe und 5,0 (Median) in der IFN β -1a-Gruppe. Zu Woche 96 unterscheiden sich die Behandlungsgruppen signifikant voneinander.

In der Skala **Schulische Funktion** betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 24 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β -1a-Gruppe 5,5 (Median), zu Woche 72 und zu Woche 96 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β -1a-Gruppe 0,0 (Median).

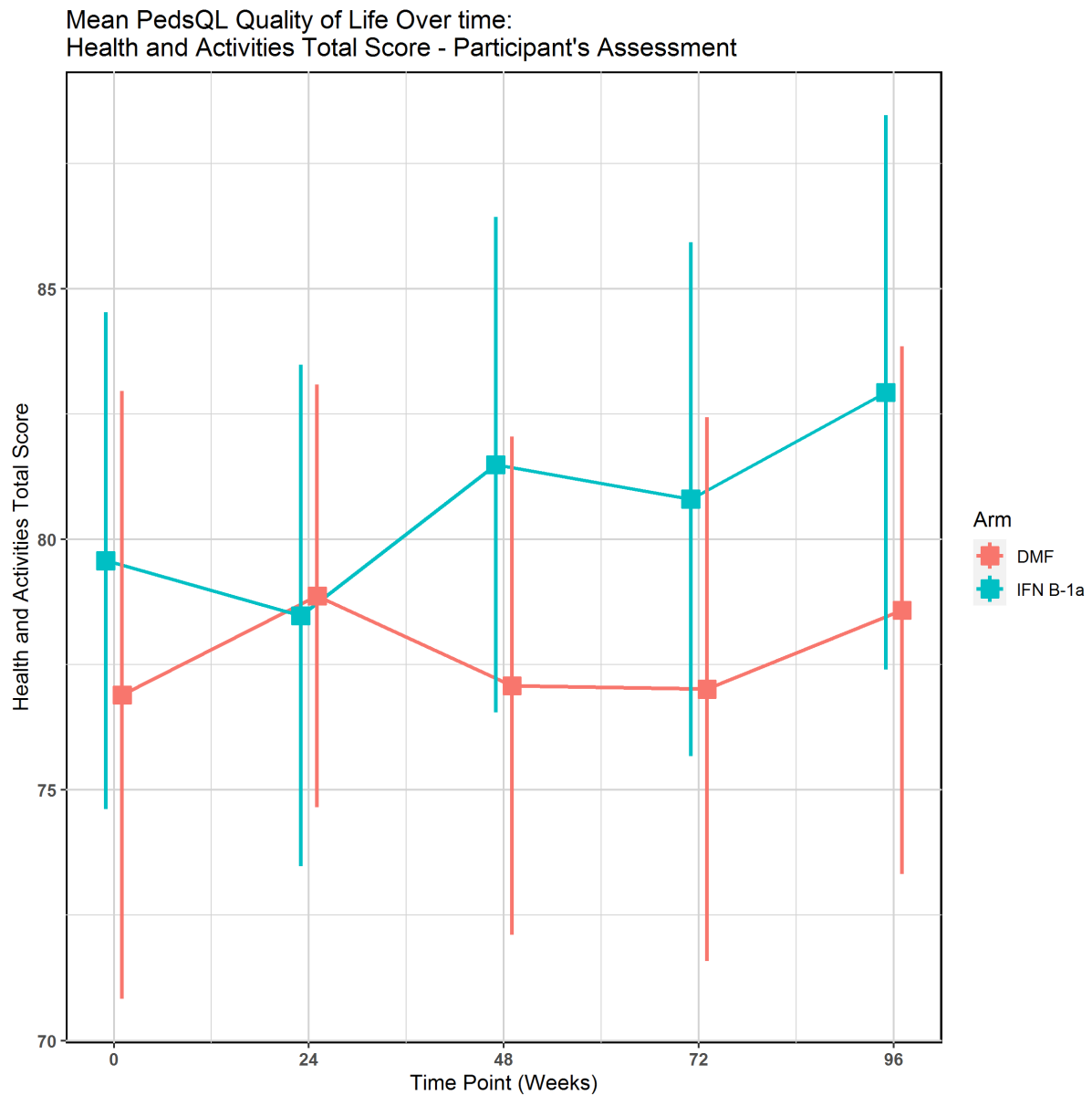


Abbildung 4-27: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Selbsterhebung):
Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit
Quelle: Anhang 4-G

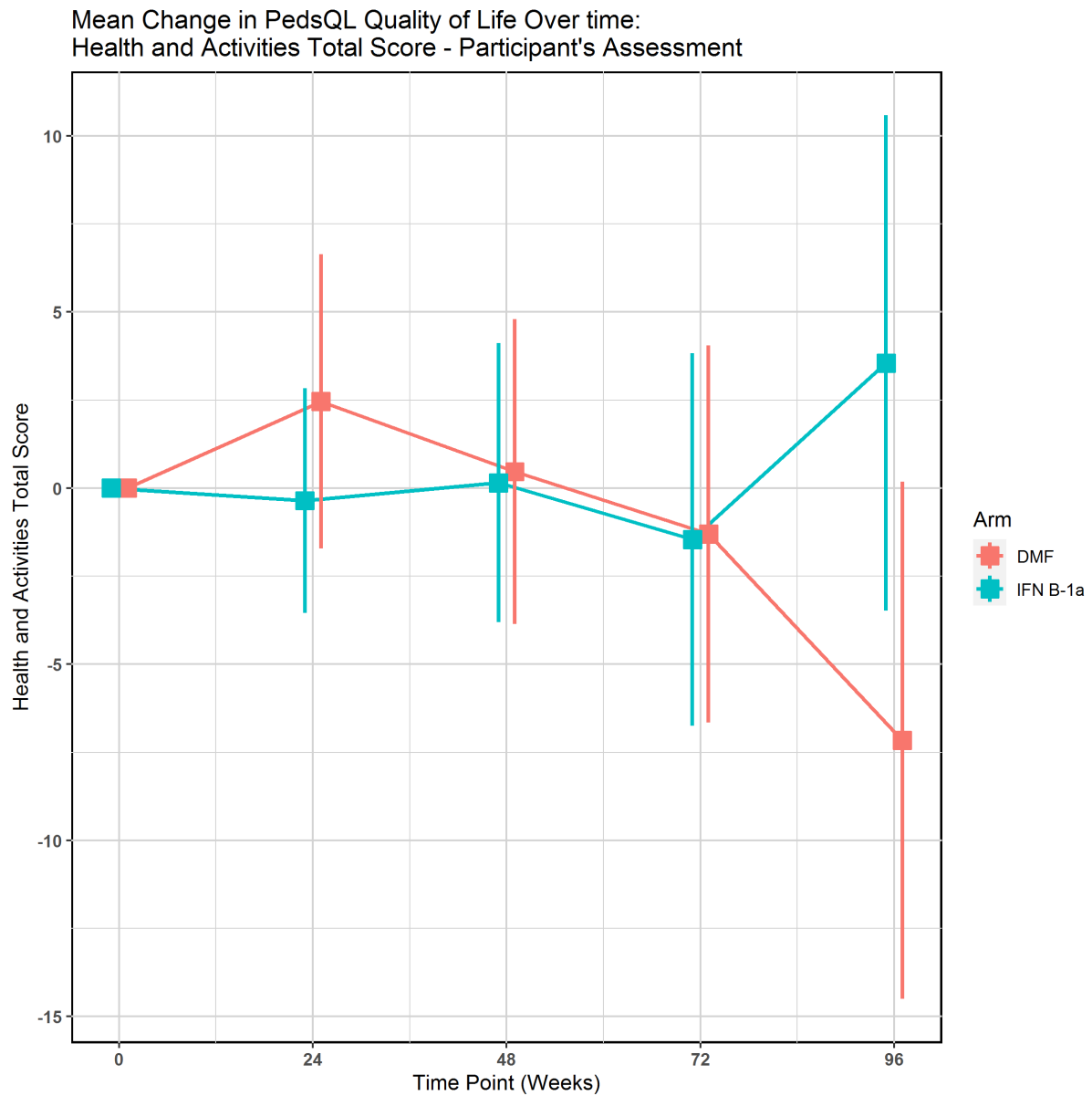


Abbildung 4-28: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Selbsterhebung):
Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

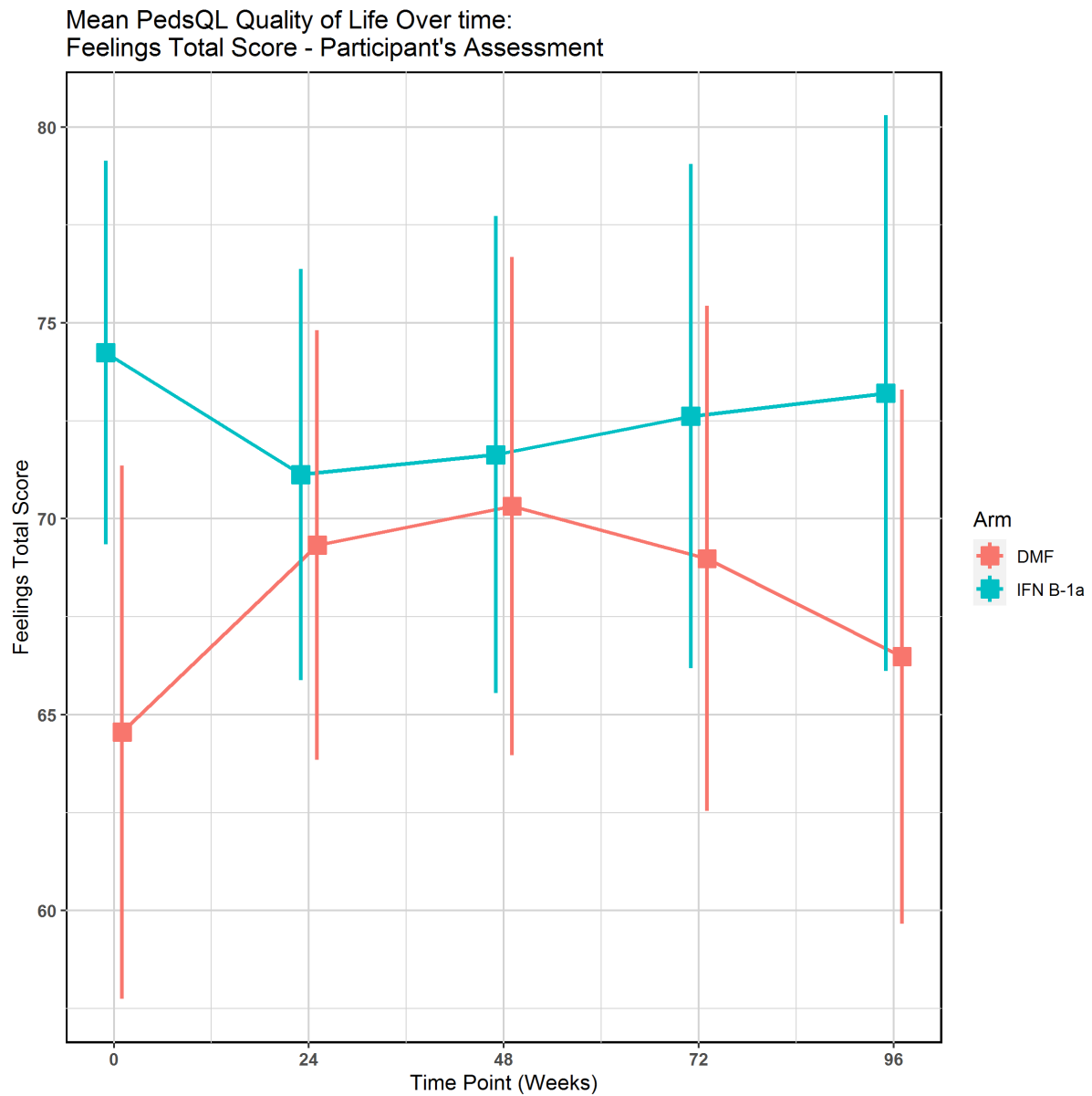


Abbildung 4-29: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Selbsterhebung):
Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit
Quelle: Anhang 4-G

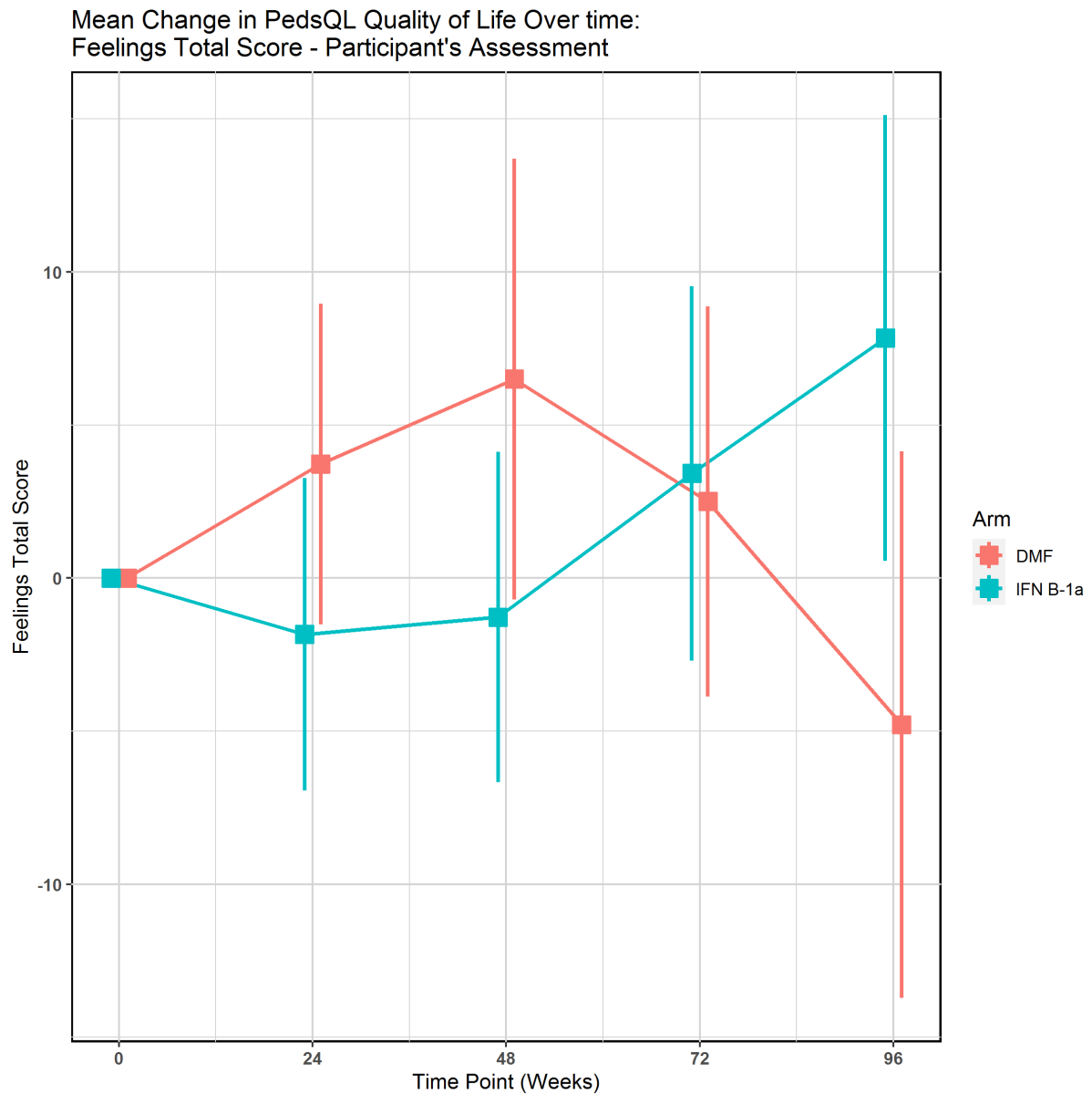


Abbildung 4-30: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Selbsterhebung):
Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

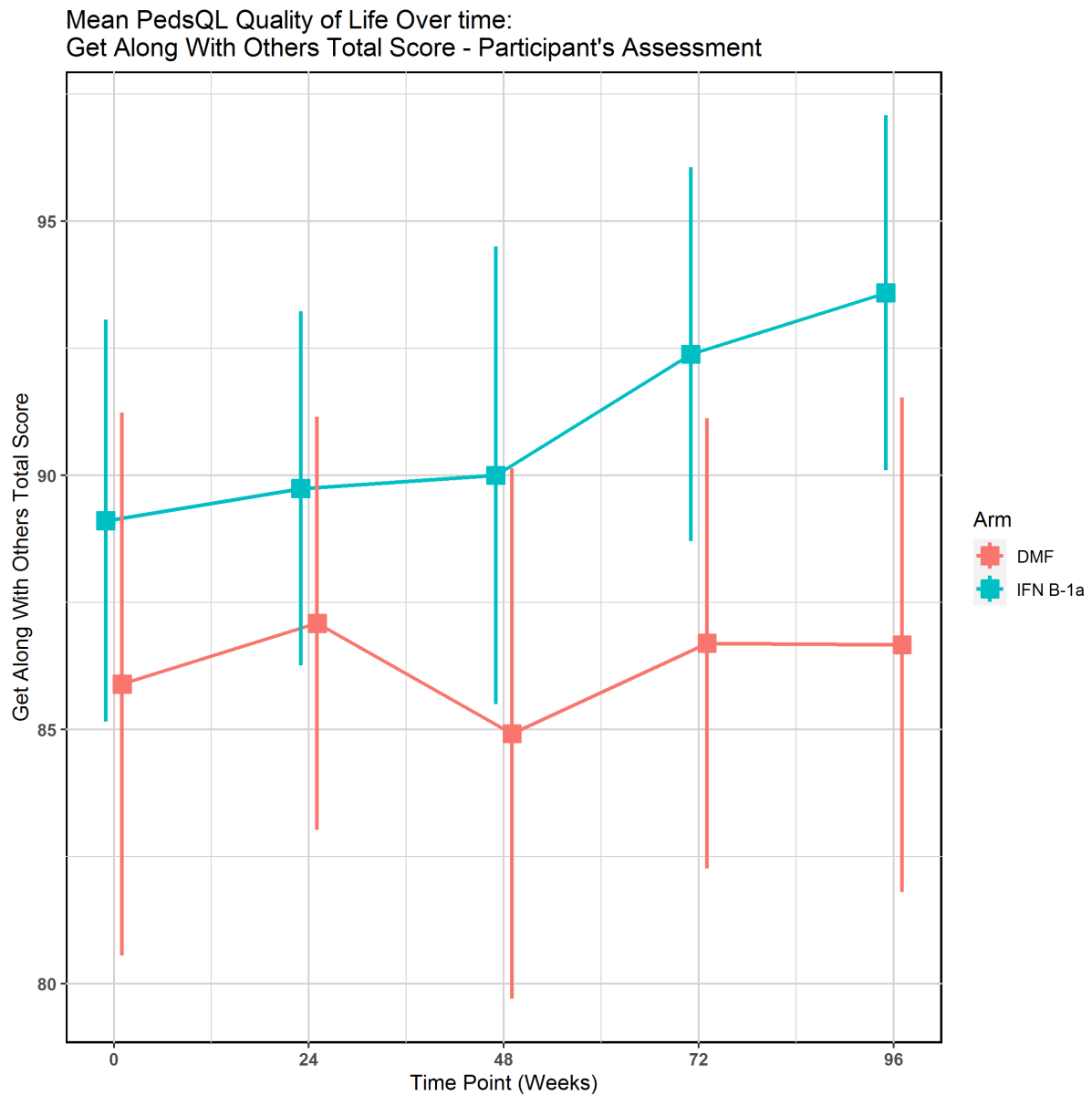


Abbildung 4-31: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Selbsterhebung):
Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit
Quelle: Anhang 4-G

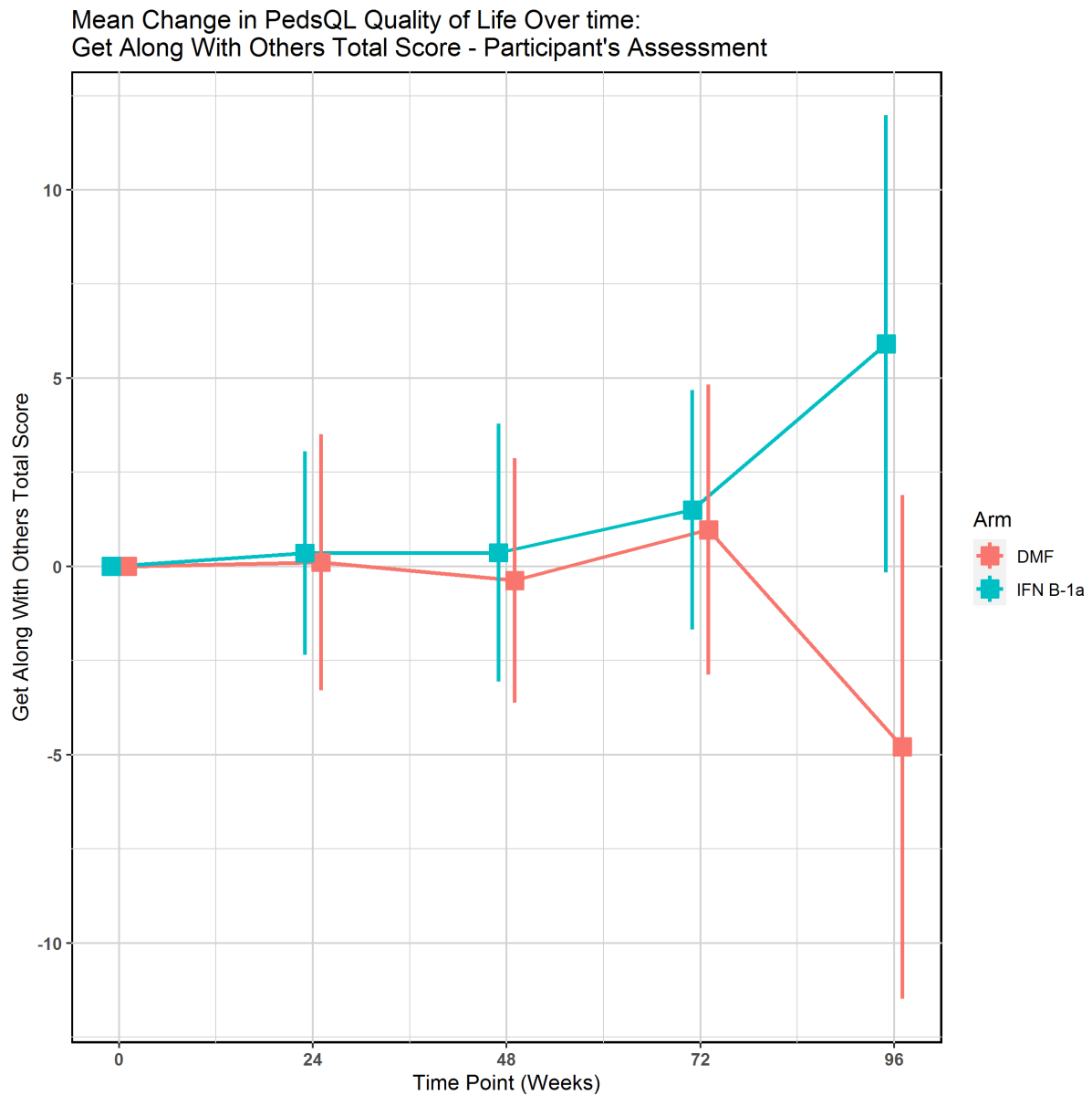


Abbildung 4-32: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Selbsterhebung):
Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

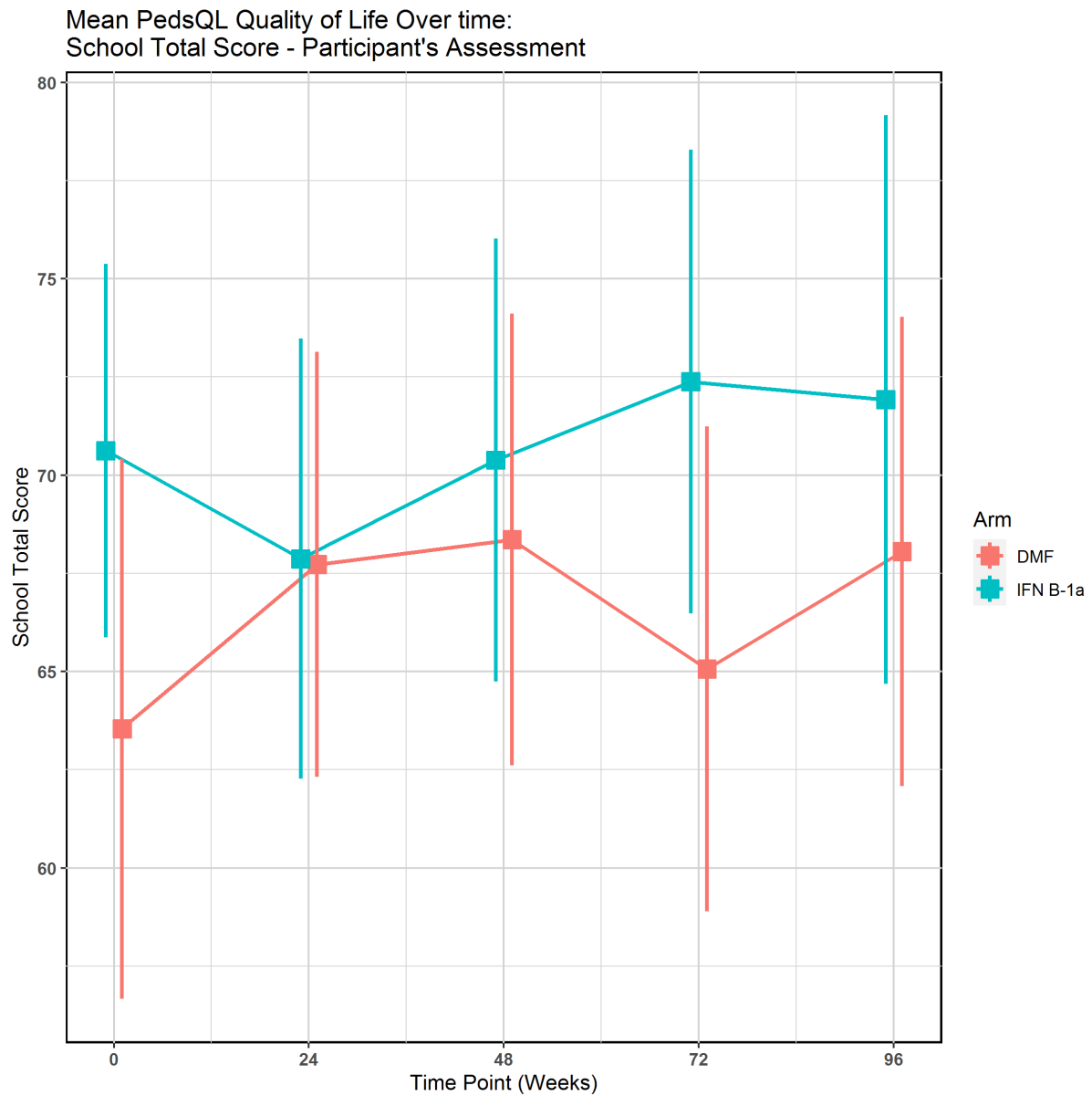


Abbildung 4-33: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Selbsterhebung):
Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit
Quelle: Anhang 4-G

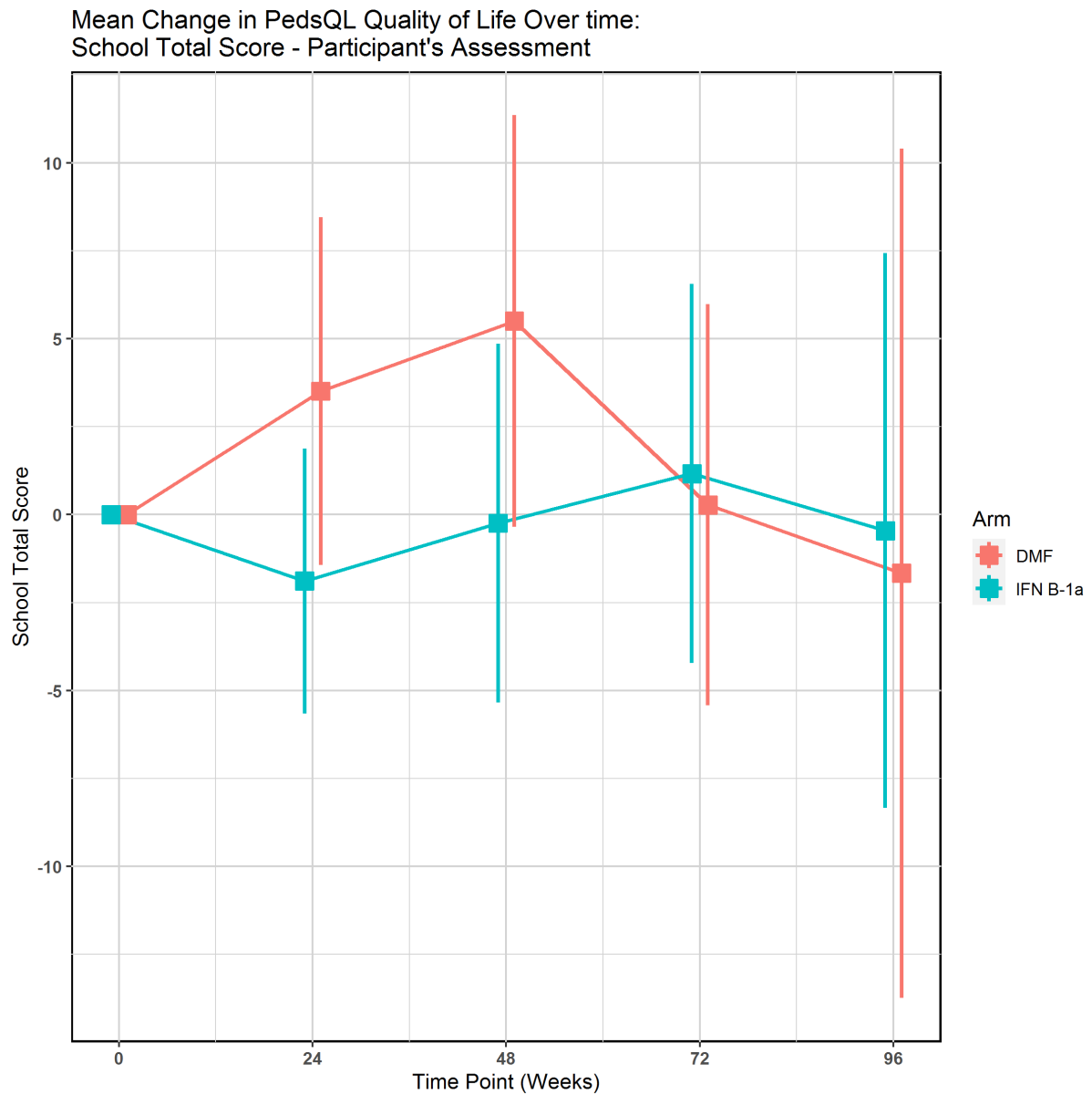


Abbildung 4-34: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Selbsterhebung):
Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter für „PedsQL™ Quality of Life Scale“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter: Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Physische Funktion				
Baseline				
n (%)	47 (66)	53 (83)	-	-
MW (SD)	75,9 (25,23)	75,3 (19,93)		
Median	84,4	78,1		
Q1; Q3	62,5; 93,8	65,6; 90,6		
Min; Max	0; 100	19; 100		
Woche 24				
n (%)	56 (79)	58 (91)	-	-
MW (SD)	77,1 (22,20)	75,4 (19,68)		
Median	81,3	78,1		
Q1; Q3	59,4; 96,9	65,6; 90,6		
Min; Max	13; 100	19; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	36 (51)	49 (77)	2,198 [-4,163; 8,559] 0,4937	0,026 [-0,404; 0,456]
MW (SD)	-0,2 (17,76)	-0,6 (13,60)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-6,3; 6,3	-9,4; 6,3		
Min; Max	-72; 38	-22; 41		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,05 (2,656) [-4,231; 6,337]	-1,15 (2,303) [-5,728; 3,437]		
Woche 48				
n (%)	52 (73)	44 (69)	-	-
MW (SD)	75,5 (22,24)	74,1 (20,21)		
Median	82,8	75,0		
Q1; Q3	62,5; 93,8	62,5; 90,6		
Min; Max	13; 100	16; 100		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	33 (46)	37 (58)	5,754 [-2,122; 13,629] 0,1494	0,286 [-0,186; 0,757]
MW (SD)	0,5 (20,89)	-4,6 (14,80)		
Median	0,0	-3,1		
Q1; Q3	-3,1; 9,4	-18,8; 3,1		
Min; Max	-88; 38	-34; 25		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,42 (3,252) [-5,074; 7,914]	-4,33 (2,968) [-10,260; 1,593]		
Woche 72				
n (%)	46 (65)	29 (45)	-	-
MW (SD)	73,1 (20,35)	77,7 (20,16)		
Median	73,4	81,3		
Q1; Q3	53,1; 90,6	65,6; 93,8		
Min; Max	28; 100	31; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]				
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	29 (41)	26 (41)	-2,453 [-10,450; 5,544] 0,5407	-0,15 [-0,680; 0,380]
MW (SD)	-5,7 (14,08)	-3,4 (17,21)		
Median	-3,1	0,0		
Q1; Q3	-12,5; 3,1	-9,4; 6,3		
Min; Max	-47; 22	-38; 22		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-4,73 (2,923) [-10,601; 1,134]	-2,28 (3,079) [-8,462; 3,902]		
Woche 96				
n (%)	29 (41)	22 (34)	-	-
MW (SD)	79,0 (20,32)	82,4 (15,74)		
Median	87,5	85,9		
Q1; Q3	65,6; 96,9	68,8; 96,9		
Min; Max	38; 100	53; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]				

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	18 (25)	19 (30)	-2,539 [-11,675; 6,598] 0,5757	-0,28 [-0,928; 0,368]
MW (SD)	-2,6 (13,05)	1,3 (14,82)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-9,4; 3,1	-9,4; 12,5		
Min; Max	-31; 28	-22; 34		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-1,50 (3,201) [-8,009; 5,015]	1,04 (3,191) [-5,450; 7,533]		
Emotionale Funktion				
Baseline				
n (%)	47 (66)	53 (83)	-	-
MW (SD)	63,9 (24,76)	69,5 (20,69)		
Median	70,0	70,0		
Q1; Q3	50,0; 90,0	60,0; 90,0		
Min; Max	0; 100	20; 100		
Woche 24				
n (%)	55 (77)	58 (91)	-	-
MW (SD)	66,6 (22,75)	67,1 (19,58)		
Median	70,0	70,0		
Q1; Q3	55,0; 85,0	50,0; 80,0		
Min; Max	0; 100	25; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,11 (2,955) [-5,775; 5,985]	-2,27 (2,617) [-7,481; 2,933]		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	36 (51)	49 (77)	2,379 [-4,716; 9,474] 0,5066	0,169 [-0,262; 0,600]
MW (SD)	1,1 (17,77)	-2,0 (19,31)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-7,5; 10,0	-15,0; 10,0		
Min; Max	-30; 50	-45; 40		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,11 (2,955) [-5,775; 5,985]	-2,27 (2,617) [-7,481; 2,933]		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 48				
n (%)	52 (73)	44 (69)	-	-
MW (SD)	70,1 (23,52)	68,5 (19,37)		
Median	70,0	70,0		
Q1; Q3	50,0; 92,5	60,0; 80,0		
Min; Max	0; 100	15; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	33 (46)	37 (58)	10,125 [2,141; 18,109] 0,0137	0,581 [0,101; 1,060]
MW (SD)	8,3 (22,97)	-3,1 (16,26)		
Median	5,0	0,0		
Q1; Q3	-5,0; 25,0	-15,0; 10,0		
Min; Max	-45; 65	-40; 30		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	7,51 (3,292) [0,933; 14,079]	-2,62 (3,035) [-8,679; 3,441]		
Woche 72				
n (%)	46 (65)	29 (45)	1,990 [-6,727; 10,707] 0,6487	0,123 [-0,407; 0,653]
MW (SD)	68,4 (22,90)	71,6 (17,33)		
Median	70,0	70,0		
Q1; Q3	50,0; 85,0	60,0; 80,0		
Min; Max	20; 100	30; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	29 (41)	26 (41)	1,990 [-6,727; 10,707] 0,6487	0,123 [-0,407; 0,653]
MW (SD)	2,8 (19,30)	0,6 (15,90)		
Median	0,0	2,5		
Q1; Q3	-10,0; 20,0	-10,0; 10,0		
Min; Max	-45; 40	-30; 35		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,08 (3,197) [-3,342; 9,495]	1,09 (3,372) [-5,682; 7,855]		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 96				
n (%)	29 (41)	22 (34)	-	-
MW (SD)	66,0 (25,23)	69,1 (24,23)		
Median	70,0	70,0		
Q1; Q3	50,0; 85,0	50,0; 90,0		
Min; Max	15; 100	10; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	18 (25)	19 (30)	-1,065 [-14,153; 12,024] 0,8695	-0,219 [-0,866; 0,427]
MW (SD)	-3,1 (15,64)	1,3 (23,26)		
Median	0,0	5,0		
Q1; Q3	-5,0; 5,0	-20,0; 20,0		
Min; Max	-45; 25	-40; 40		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-0,61 (4,582) [-9,929; 8,717]	0,46 (4,519) [-8,735; 9,653]		
Soziale Funktion				
Baseline				
n (%)	47 (66)	53 (83)	-	-
MW (SD)	83,8 (22,73)	86,7 (18,37)		
Median	100,0	95,0		
Q1; Q3	70,0; 100,0	80,0; 100,0		
Min; Max	30; 100	25; 100		
Woche 24				
n (%)	56 (79)	58 (91)	-	-
MW (SD)	86,4 (16,09)	86,7 (15,69)		
Median	90,0	90,0		
Q1; Q3	75,0; 100,0	75,0; 100,0		
Min; Max	45; 100	50; 100		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	36 (51)	49 (77)	0,019 [-5,005; 5,042] 0,9941	-0,015 [-0,446; 0,415]
MW (SD)	0,3 (15,67)	0,5 (14,62)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-7,5; 10,0	-5,0; 5,0		
Min; Max	-35; 40	-30; 40		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,23 (2,091) [-3,931; 4,390]	0,21 (1,839) [-3,448; 3,870]		
Woche 48				
n (%)	52 (73)	44 (69)	-	-
MW (SD)	82,5 (21,06)	88,2 (18,11)		
Median	92,5	95,0		
Q1; Q3	67,5; 100,0	80,0; 100,0		
Min; Max	25; 100	15; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]				
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	33 (46)	37 (58)	0,986 [-6,782; 8,753] 0,8008	0,063 [-0,407; 0,532]
MW (SD)	0,8 (12,63)	-0,4 (22,59)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	0,0; 10,0	-10,0; 5,0		
Min; Max	-40; 25	-70; 75		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,30 (3,199) [-5,085; 7,690]	0,32 (2,932) [-5,536; 6,170]		
Woche 72				
n (%)	46 (65)	29 (45)	-	-
MW (SD)	87,4 (18,82)	84,0 (21,27)		
Median	95,0	95,0		
Q1; Q3	80,0; 100,0	75,0; 100,0		
Min; Max	30; 100	25; 100		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]				

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	29 (41)	26 (41)	7,675 [-1,023; 16,374] 0,0825	0,532 [-0,007; 1,071]
MW (SD)	2,6 (12,37)	-6,5 (21,25)		
Median	0,0	-2,5		
Q1; Q3	-5,0; 10,0	-15,0; 0,0		
Min; Max	-35; 35	-50; 40		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	3,14 (3,154) [-3,197; 9,469]	-4,54 (3,346) [-11,256; 2,177]		
Woche 96				
n (%)	29 (41)	22 (34)	-	-
MW (SD)	87,1 (19,57)	90,5 (15,88)		
Median	95,0	100,0		
Q1; Q3	85,0; 100,0	90,0; 100,0		
Min; Max	30; 100	50; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	18 (25)	19 (30)	-4,136 [-16,490; 8,217] 0,5005	-0,234 [-0,881; 0,413]
MW (SD)	-1,7 (17,32)	3,4 (25,17)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-5,0; 10,0	-10,0; 5,0		
Min; Max	-40; 35	-30; 75		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	-0,81 (4,332) [-9,625; 8,001]	3,32 (4,352) [-5,530; 12,178]		
Schulische Funktion				
Baseline				
n (%)	46 (65)	53 (83)	-	-
MW (SD)	65,0 (28,73)	69,5 (19,47)		
Median	65,0	70,0		
Q1; Q3	45,0; 90,0	55,0; 85,0		
Min; Max	5; 100	25; 100		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 24				
n (%)	56 (79)	56 (88)	-	-
MW (SD)	66,8 (24,38)	66,9 (19,18)		
Median	70,0	65,0		
Q1; Q3	50,0; 85,0	55,0; 85,0		
Min; Max	0; 100	20; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 24)				
n (%)	36 (51)	49 (77)	3,757 [-2,869; 10,384] 0,2626	0,278 [-0,155; 0,710]
MW (SD)	1,7 (18,40)	-3,2 (16,64)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-10,0; 10,0	-15,0; 5,0		
Min; Max	-40; 50	-45; 55		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	0,90 (2,752) [-4,575; 6,376]	-2,86 (2,435) [-7,702; 1,989]		
Woche 48				
n (%)	51 (72)	44 (69)	-	-
MW (SD)	67,6 (23,80)	71,6 (20,22)		
Median	70,0	75,0		
Q1; Q3	50,0; 90,0	55,0; 90,0		
Min; Max	15; 100	20; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 48)				
n (%)	33 (46)	37 (58)	6,046 [-1,976; 14,067] 0,1372	0,457 [-0,018; 0,933]
MW (SD)	7,4 (18,76)	-1,4 (19,57)		
Median	5,0	0,0		
Q1; Q3	0,0; 15,0	-15,0; 10,0		
Min; Max	-35; 60	-40; 50		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	5,86 (3,276) [-0,686; 12,397]	-0,19 (3,037) [-6,253; 5,873]		

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
Woche 72				
n (%)	46 (65)	29 (45)	-	-
MW (SD)	67,2 (21,67)	70,0 (20,35)		
Median	67,5	75,0		
Q1; Q3	50,0; 90,0	55,0; 85,0		
Min; Max	15; 100	20; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 72)				
n (%)	29 (41)	26 (41)	2,888 [-6,787; 12,562] 0,5516	0,304 [-0,229; 0,836]
MW (SD)	2,2 (22,78)	-3,8 (16,45)		
Median	0,0	0,0		
Q1; Q3	-10,0; 15,0	-15,0; 10,0		
Min; Max	-40; 60	-45; 25		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	1,00 (3,483) [-5,987; 7,996]	-1,88 (3,729) [-9,369; 5,603]		
Woche 96				
n (%)	29 (41)	22 (34)	-	-
MW (SD)	70,5 (25,01)	75,7 (18,28)		
Median	70,0	77,5		
Q1; Q3	55,0; 95,0	60,0; 90,0		
Min; Max	20; 100	45; 100		
Veränderung zu Baseline (Woche 96)				
n (%)	18 (25)	18 (28)	4,081 [-7,518; 15,680] 0,4788	0,247 [-0,409; 0,903]
MW (SD)	5,8 (13,09)	1,1 (23,67)		
Median	5,0	5,0		
Q1; Q3	-5,0; 10,0	-10,0; 15,0		
Min; Max	-10; 40	-40; 45		
LS Means ^a (SE) [95 %-KI]	5,82 (4,010) [-2,348; 13,987]	1,74 (4,122) [-6,657; 10,134]		
^a LS Means basieren auf einer multiplen linearen Regression mit dem Life Scale Score als abhängiger Variable und dem Behandlungsarm, der Altersgruppe und dem entsprechenden Life Scale Score zu der Baseline als Kovariaten. ^b Das Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Patienten ohne einen Baseline-Wert wurden in der Analyse nicht berücksichtigt				

Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter:				
Veränderung zu Baseline in der PedsQL™ Quality of Life Scale				
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	DMF vs. IFN β-1a	
			LS MD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g^b [95 %-KI]
DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler				
Quelle: Anhang 4-G				

Die Veränderung in der PedsQL™ Quality of Life Scale der Elternversion von Baseline zu Woche 24 in der Skala **Physische Funktion** betrug sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 in der DMF-Gruppe 0,0 (Median) und -3,1 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe, zu Woche 72 -3,1 (Median) in der DMF-Gruppe und 0,0 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe sowie zu Woche 96 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median).

In der Skala **Emotionale Funktion** betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 24 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 in der DMF-Gruppe 5,0 (Median) und 0,0 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe, zu Woche 72 0,0 (Median) in der DMF-Gruppe und 2,5 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe sowie zu Woche 96 in der DMF-Gruppe 0,0 (Median) und 5,0 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe. Zu Woche 48 unterscheiden sich die Behandlungsgruppen signifikant voneinander. DMF zeigt hier einen Vorteil bei der Veränderung zu Baseline in Woche 48 in Bezug auf den Vergleichsarm (LS MD = 10,125; 95 %-KI [2,141; 18,109]; p = 0,0137 [LS MD: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall])

Die Veränderung in der Skala **Soziale Funktion** von Baseline zu Woche 24 und Zu Woche 48 betrug jeweils sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 72 in der DMF-Gruppe 0,0 (Median) und -2,5 (Median) in der IFN β-1a-Gruppe sowie zu Woche 96 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median). Zu Woche 72 unterscheiden sich die Behandlungsgruppen signifikant voneinander.

In der Skala **Schulische Funktion** betrug die Veränderung von Baseline zu Woche 24 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 48 in der DMF-Gruppe 5,0 (Median) und in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median), zu Woche 72 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 0,0 (Median) sowie zu Woche 96 sowohl in der DMF- als auch in der IFN β-1a-Gruppe 5,5 (Median).

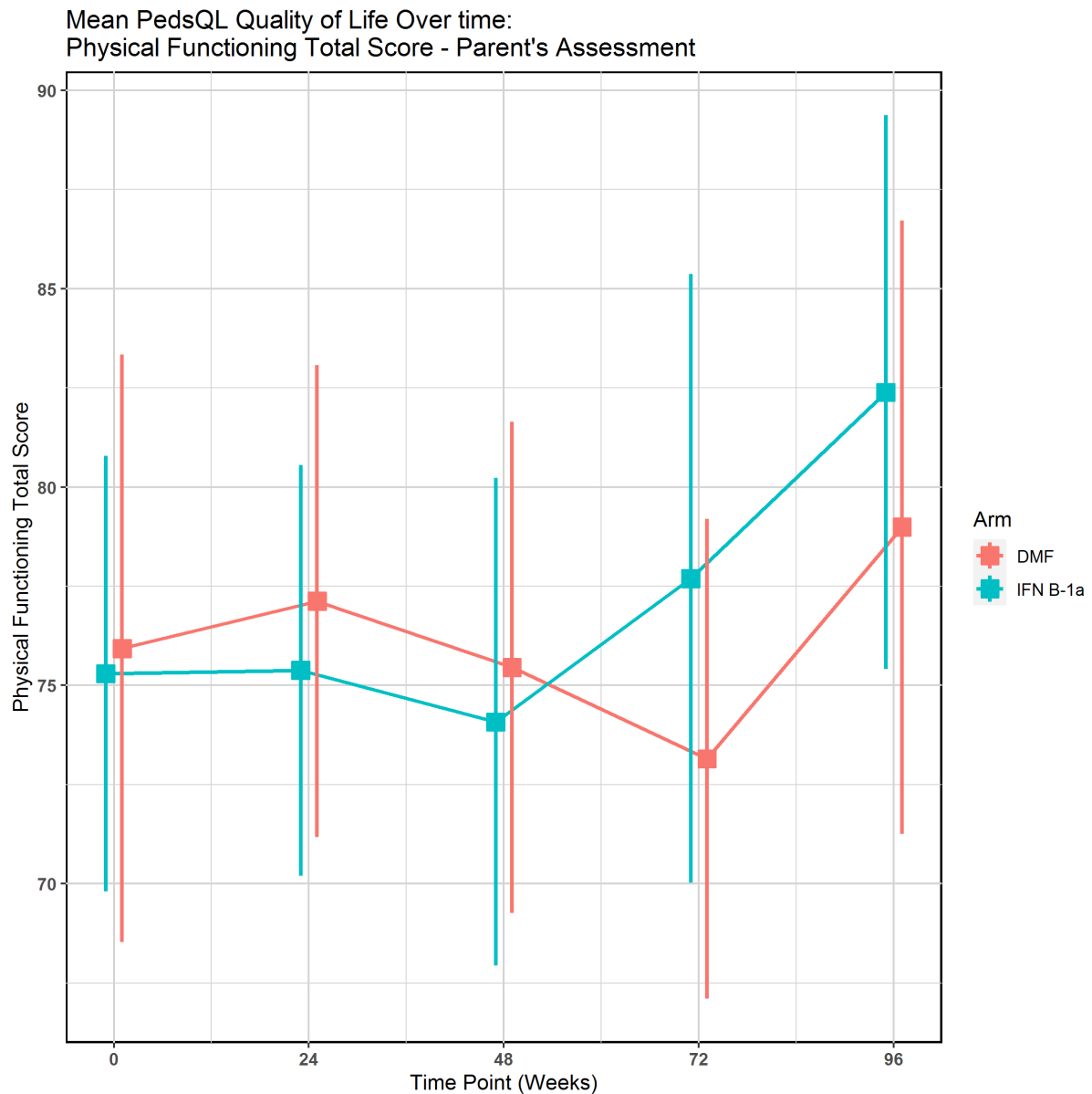


Abbildung 4-35: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

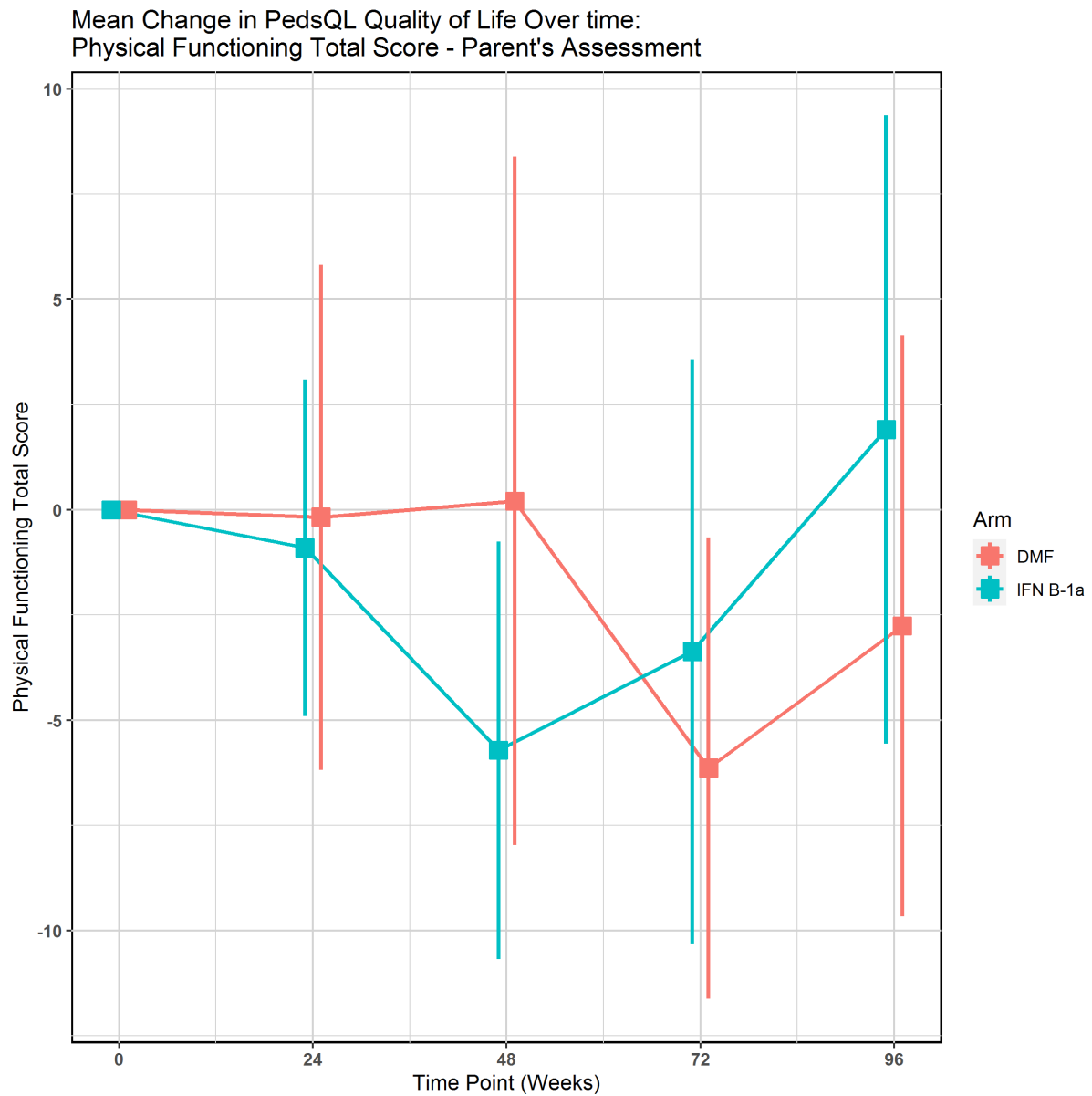


Abbildung 4-36: PedsQL™ Quality of Life Scale, physische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

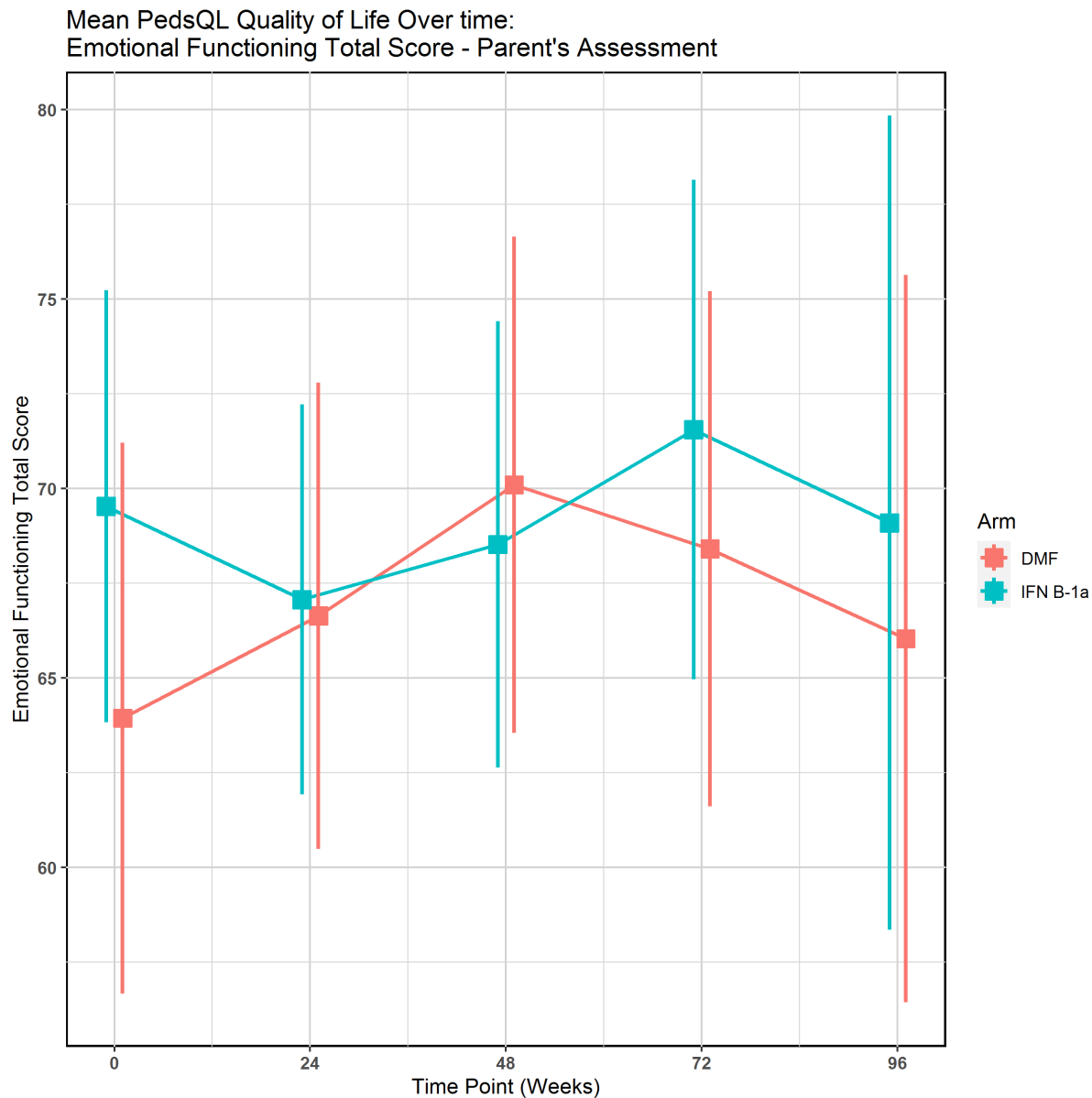


Abbildung 4-37: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

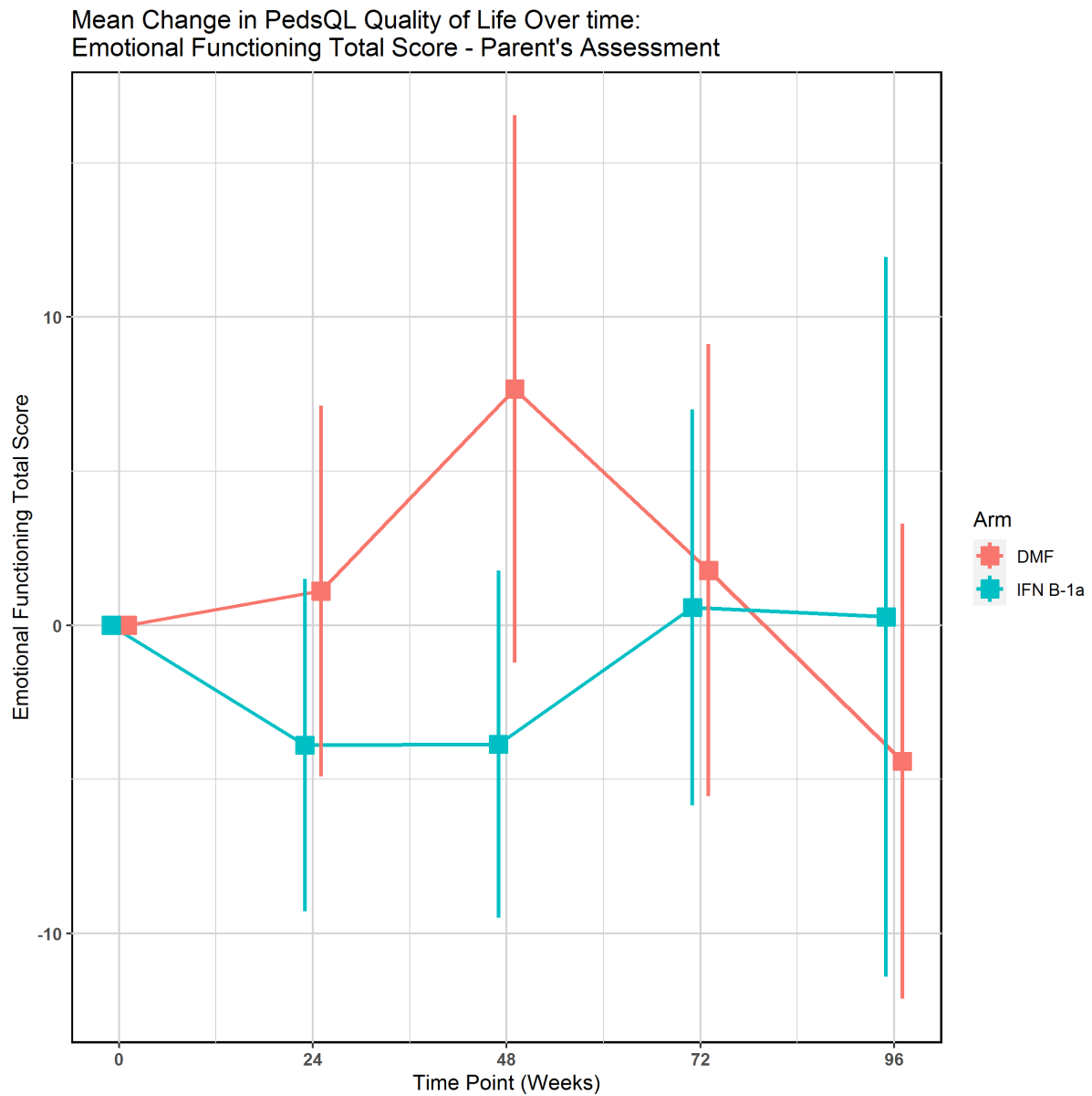


Abbildung 4-38: PedsQL™ Quality of Life Scale, emotionale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

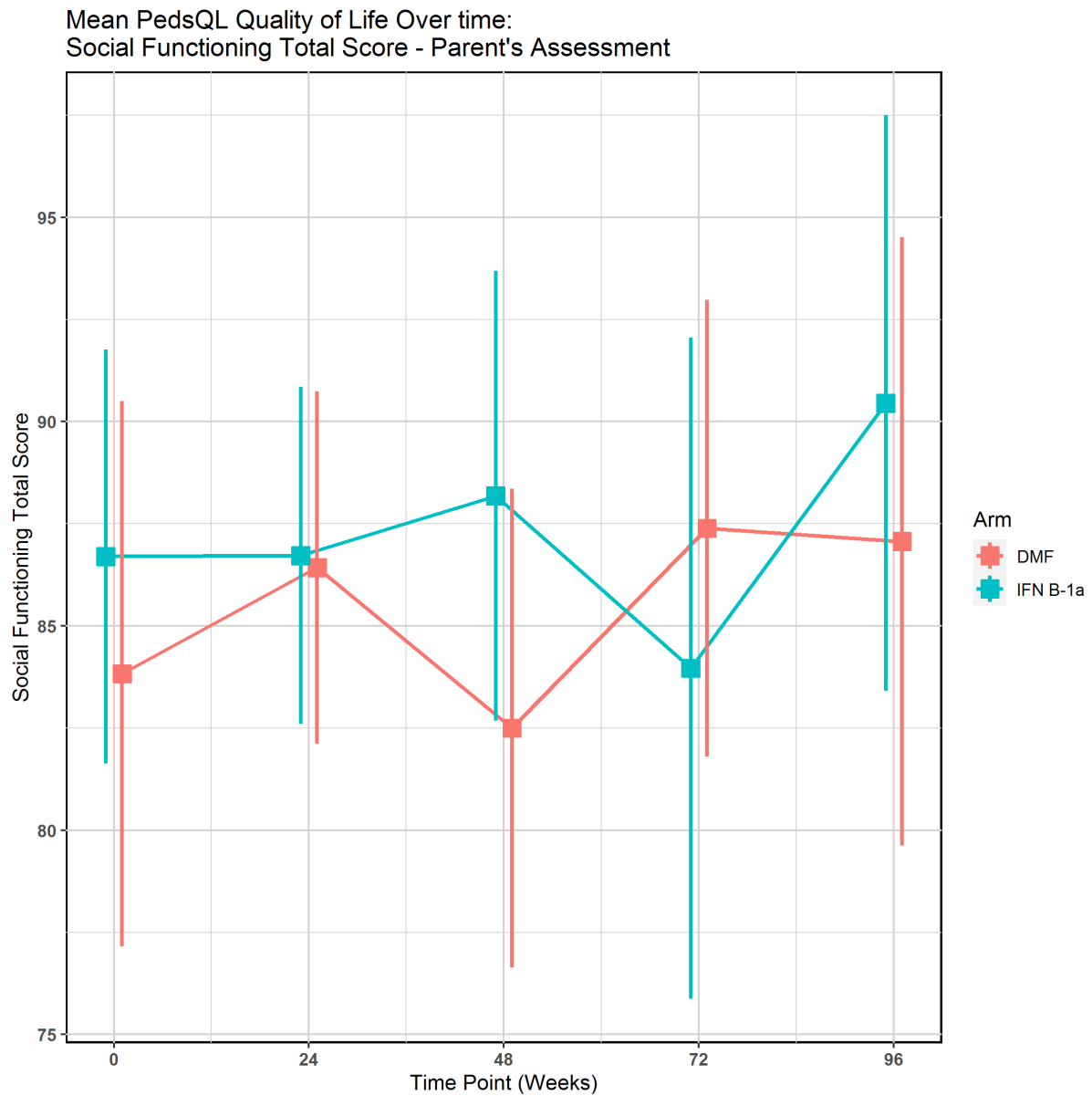


Abbildung 4-39: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

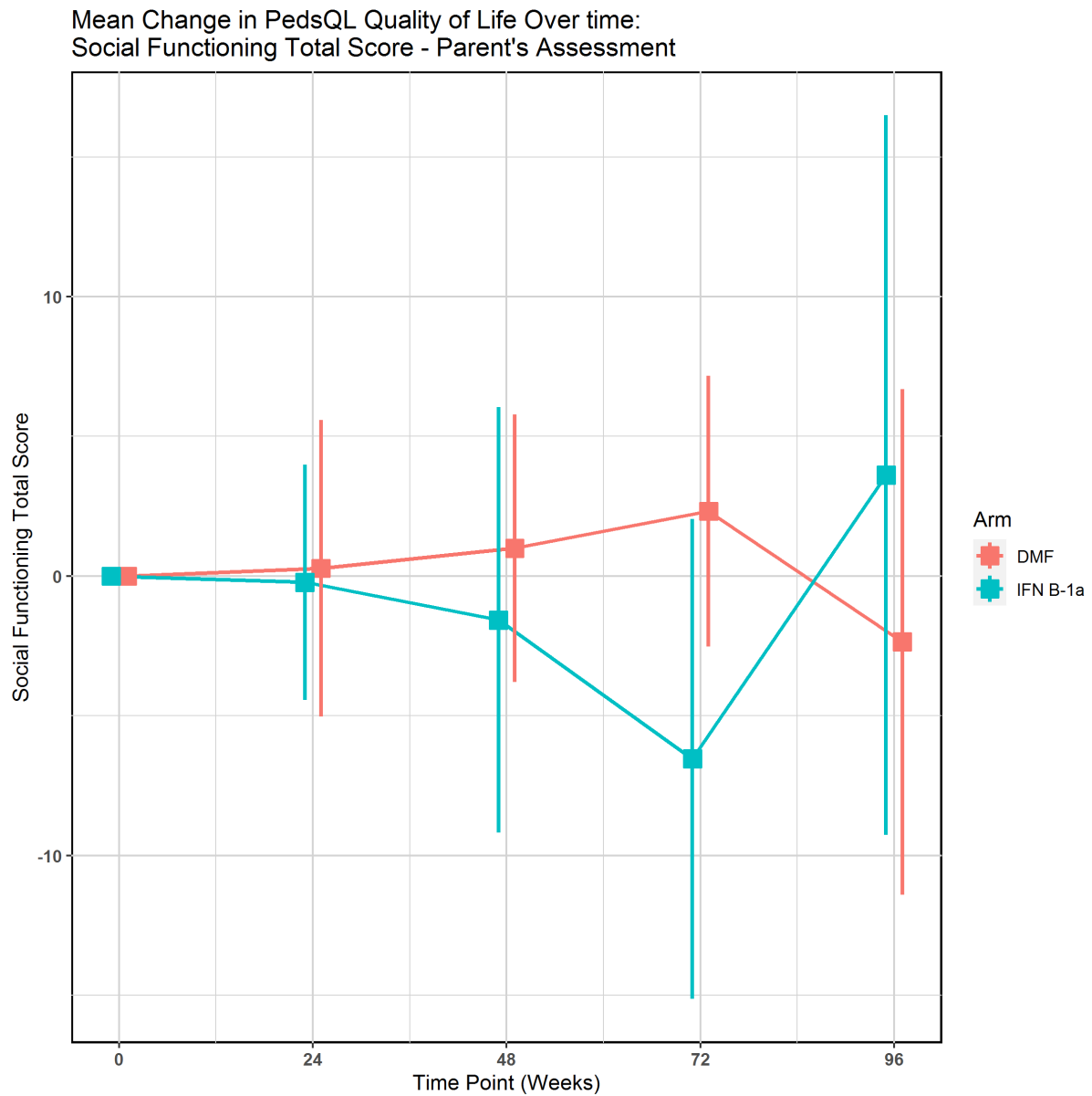


Abbildung 4-40: PedsQL™ Quality of Life Scale, soziale Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

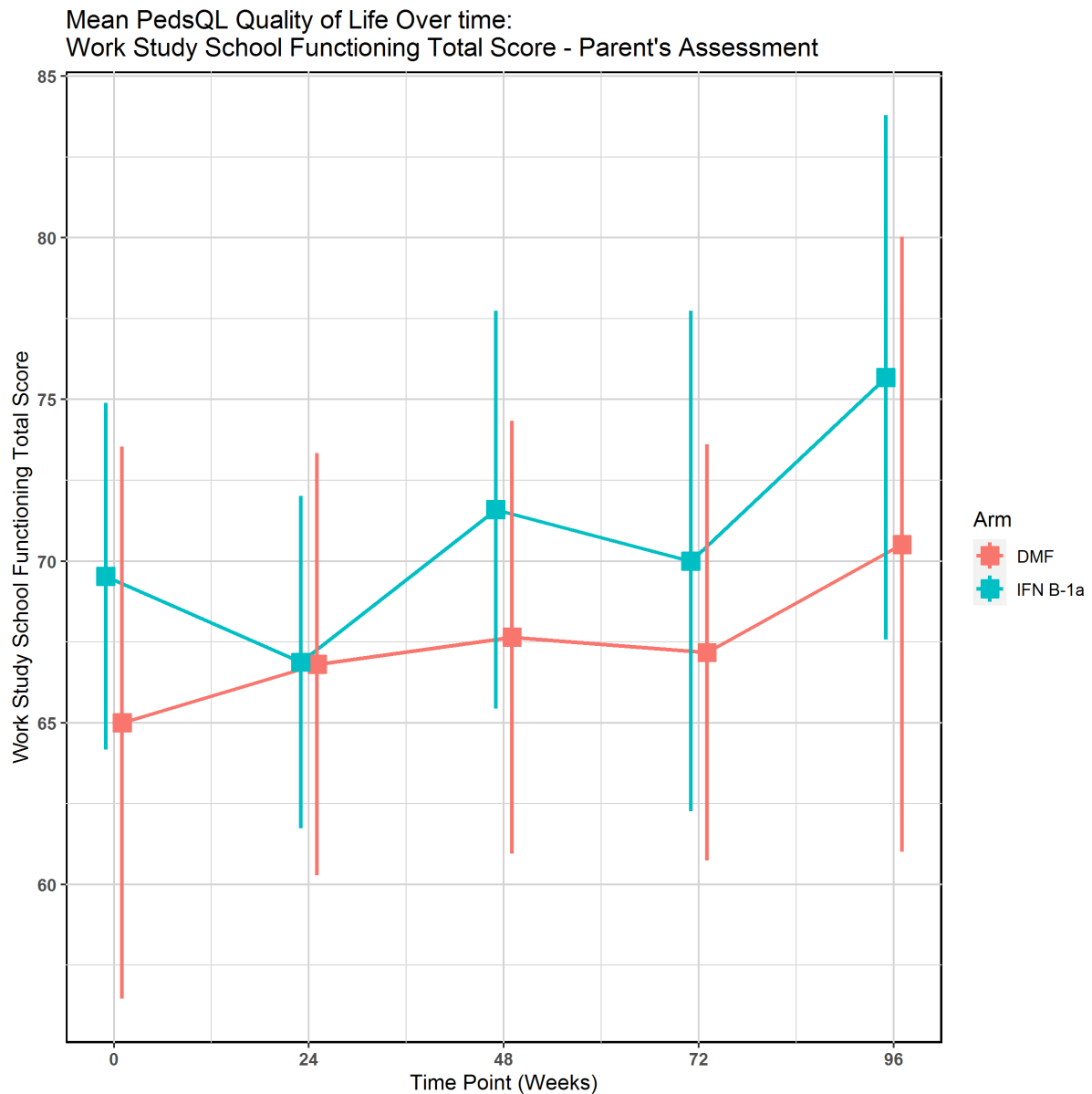


Abbildung 4-41: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Graphische Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler über die Zeit

Quelle: Anhang 4-G

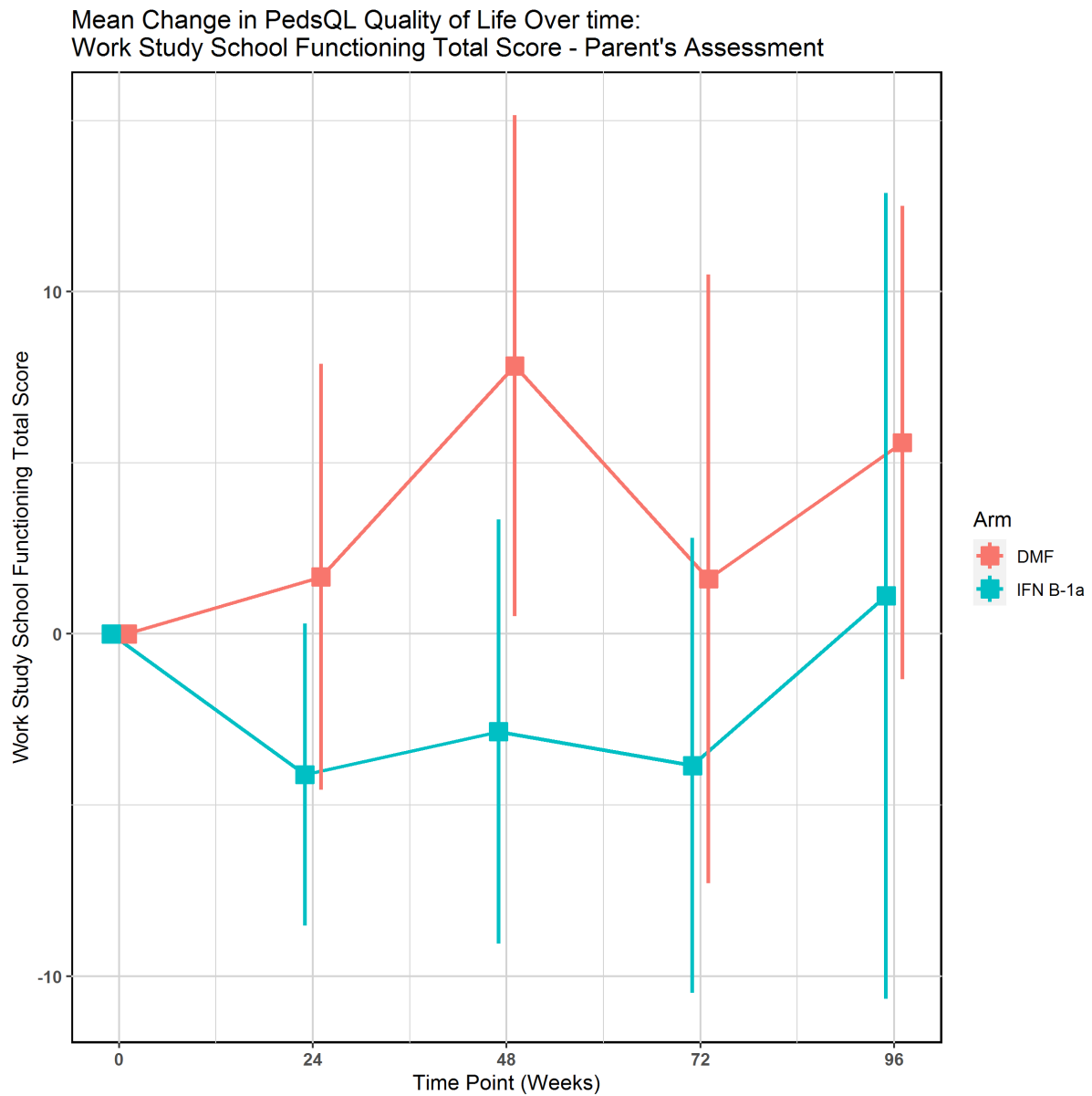


Abbildung 4-42: PedsQL™ Quality of Life Scale, schulische Funktion (Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter): Veränderung der Mittelwerte zum Baseline-Wert
Quelle: Anhang 4-G

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.4 Sicherheit

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung
CONNECT	<p>Zu den UE zählten jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse bei Patientinnen und Patienten, die während der Studie neu auftraten oder sich verschlechterten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikaments bestand. Ein UE könnte daher jedes ungünstige und ungewollte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Verwendung der Studienmedikation verbunden ist, unabhängig davon, ob sie mit Studienmedikation zusammenhängt oder nicht. Darüber hinaus wurden UEs so definiert, dass sie Laboranomalien umfassen, die zum Abbruch der Behandlung führen.</p> <p>Alle UE wurden wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung der Kriterien für ein SUE • Verbindung zwischen UE und Studienmedikation • Schweregrad des UE <p>Patientinnen und Patienten, die das gleiche UE mehr als einmal erlebten, wurden nur einmal in der Inzidenz für dieses UE gezählt (bei dem maximalen aufgetretenen Schweregrad).</p> <p>UE wurden in folgende Schweregrade eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Symptome waren kaum wahrnehmbar und nicht unangenehm und hatten keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit. Ein verschreibungspflichtiges Medikament wurde normalerweise nicht zur Linderung von Symptomen benötigt, kann aber aufgrund der Persönlichkeit der Patientin oder des Patienten verabreicht worden sein. • Moderat: Symptome einer ausreichenden Schwere, um für Patientinnen und Patienten unangenehm zu sein und mit Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und auf Aktivitäten des täglichen Lebens. Patientinnen und Patienten konnten die Studie fortsetzen; Eine Behandlung von Symptomen kann erforderlich gewesen sein. • Schwer: Symptome verursachten schwere Beschwerden, Arbeitsunfähigkeit oder hatten erhebliche Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patientinnen und Patienten. Die Schwere der Symptome kann zu einem Absetzen der Studienmedikation geführt haben. Die medikamentöse Behandlung von Symptomen oder eine Einweisung ins Krankenhaus kann angezeigt gewesen. <p>Ein SUE wurde als eines oder mehrere der folgenden Ereignisse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod: Alle Todesursachen müssen als SUE berichtet werden. • Lebensbedrohend: Die Patientinnen und Patienten sind unmittelbar beim Auftreten vom Tod durch die Reaktion bedroht. Dies schließt keine Reaktionen ein, die in einer schwereren Form, möglicherweise zum Tod geführt hätten. • Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts. • Resultiert in einer Behinderung / Invalidität. • Ereignisse, die eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen. <p>Medizinische Ereignisse, die nicht tödlich bzw. unmittelbar lebensbedrohend sind oder eine Hospitalisierung erfordern, können als SUE aufgefasst werden, wenn dieses – nach Beurteilung des Prüfarztes / der Prüfarztin – den Patienten / der Patientin gefährdet oder ein Eingreifen notwendig macht, um oben genannte Schäden zu verhindern.</p> <p>Bei der Erhebung der AESI wurden die Ereignisse der Patientinnen und Patienten mehrfach gezählt, wenn sie unterschiedliche Schweregrade hatten (für jeden Schweregrad einzeln gezählt</p>

und nicht nach dem höchsten berichteten Schweregrad).

Während der Studie wurden folgende AESI erfasst:

- Flushing und andere verwandte Symptome
- Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen)
- Lymphopenie und Leukopenie
- Lebererkrankungen
- Malignitäten
- Nierenerkrankungen
- Ischämische Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Gastrointestinale Verträglichkeit

Patientenpopulation (Gesamtpopulation):

- **Sicherheitspopulation:** Patientinnen und Patienten (13 Jahre oder älter), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Erhebungszeitraum:

1. Die Erfassung von **UE** fanden ab der ersten Dosis von DMF und der Sicherheits-Follow-up-Visite statt.
2. Die Erfassung von **SUE** fanden zwischen der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und der Sicherheits-Follow-up-Visite statt. Jedes SUE, das nach Abschluss der Studie oder Absetzen der Studienmedikation weiter bestand, wurde vom Prüfarzt / von der Prüffärztin verfolgt, bis das SUE behoben, sich stabilisiert hat oder in den Ausgangszustand zurückgekehrt war.

Der Erfassungszeitraum betrug für alle Patientengruppe 96 Wochen Behandlung zusätzlich zu einer Nachbeobachtung von 4 Wochen.

Variablen:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 UE.
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit UE, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC und PT
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 UE nach Schweregrad
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit leichten UE, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC und PT
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit moderaten UE, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC und PT
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC und PT
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit SUE, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC und PT
- Anteil der Therapieabbrüche
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem AESI

Die Klassifizierung der UE nach SOC und PT erfolgte mittels MedDRA Version 23.1.

Statistische Methoden:

RR, OR, ARR und dazugehörige Konfidenzintervalle sowie der p-Wert wurden mit der Standard Wald-Methodik bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet, wobei OR und RR mit der modifizierten Wald-Methodik und ARR mit der korrigierten Wald-Methodik geschätzt wurden.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Gesundheitswesen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CONNECT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der Sicherheitspopulation vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin war gegenüber den UEs, Begleitmedikation, Laborwerten, MRT-Scandaten und jeglichen weiteren Daten verblindet, die das Potential besitzen die Behandlungszuweisung aufzudecken. Der untersuchende und der behandelnde Neurologe / die untersuchende Neurologin waren nicht austauschbar, auch nicht für unterschiedliche Patientinnen und Patienten.

Aus diesem Grund ist trotz des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

4.3.1.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtrate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)		DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	68 (96)	61 (95)	1,005 [0,934; 1,081] 0,8968	0,005 [-0,065; 0,074] 0,8967	1,115 [0,217; 5,731] 0,8965
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (75)	20 (31)	2,389 [1,621; 3,521] <0,0001	0,434 [0,282; 0,586] <0,0001	6,478 [3,054; 13,739] <0,0001
Abdominalschmerz	28 (39)	5 (8)	5,048 [2,074; 12,287] 0,0004	0,316 [0,185; 0,448] <0,0001	7,684 [2,744; 21,512] 0,0001
Erbrechen	16 (23)	5 (8)	2,885 [1,120; 7,426] 0,0281	0,147 [0,030; 0,265] 0,0139	3,433 [1,178; 10,000] 0,0238
Diarrhoe	14 (20)	4 (6)	3,155 [1,095; 9,094] 0,0334	0,135 [0,025; 0,245] 0,0163	3,684 [1,145; 11,857] 0,0288
Schmerzen Oberbauch	12 (17)	1 (2)	10,817 [1,447; 80,878] 0,0204	0,153 [0,061; 0,246] 0,0011	12,814 [1,616; 101,61] 0,0158

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

Gesamtrate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Übelkeit	11 (15)	5 (8)	1,983 [0,728; 5,400] 0,1804	0,077 [-0,030; 0,184] 0,1587	2,163 [0,708; 6,607] 0,1756
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (62)	33 (52)	1,202 [0,891; 1,621] 0,2285	0,104 [-0,062; 0,271] 0,2206	1,531 [0,771; 3,038] 0,2234
Nasopharyngitis	16 (23)	9 (14)	1,603 [0,762; 3,371] 0,2138	0,085 [-0,044; 0,214] 0,1988	1,778 [0,724; 4,364] 0,2092
Gastroenteritis	10 (14)	5 (8)	1,803 [0,651; 4,994] 0,2570	0,063 [-0,042; 0,167] 0,2384	1,934 [0,624; 5,998] 0,2531
Infektionen der oberen Atemwege	9 (13)	3 (5)	2,704 [0,765; 9,555] 0,1224	0,080 [-0,013; 0,173] 0,0927	2,952 [0,762; 11,427] 0,1171
Erkrankungen des Nervensystems	43 (61)	47 (73)	0,825 [0,650; 1,047] 0,1134	-0,129 [-0,286; 0,028] 0,1079	0,555 [0,267; 1,154] 0,1149
Multiple Sklerose Rezidiv	22 (31)	32 (50)	0,620 [0,405; 0,948] 0,0273	-0,190 [-0,353; -0,027] 0,0223	0,449 [0,222; 0,906] 0,0254

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

Gesamtrate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Kopfschmerzen	19 (27)	25 (39)	0,685 [0,419; 1,120] 0,1316	-0,123 [-0,281; 0,035] 0,1265	0,570 [0,276; 1,179] 0,1295
Gefäßkrankungen	34 (48)	6 (9)	5,108 [2,296; 11,362] 0,0001	0,385 [0,249; 0,522] <0,0001	8,883 [3,398; 23,220] <0,0001
Flush	28 (39)	1 (2)	25,239 [3,534; 180,23] 0,0013	0,379 [0,261; 0,496] < 0,0001	41,023 [5,377; 312,98] 0,0003
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (32)	8 (13)	2,592 [1,249; 5,378] 0,0106	0,199 [0,063; 0,335] 0,0041	3,354 [1,375; 8,185] 0,0078
Schmerzen im Oropharynx	12 (17)	4 (6)	2,704 [0,918; 7,963] 0,0710	0,107 [0,001; 0,212] 0,0477	3,051 [0,931; 10,001] 0,0656
Husten	10 (14)	2 (3)	4,507 [1,026; 19,802] 0,0462	0,110 [0,018; 0,201] 0,0188	5,082 [1,069; 24,155] 0,0409
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (31)	3 (5)	6,610 [2,076; 21,044] 0,0014	0,263 [0,144; 0,382] <0,0001	9,129 [2,580; 32,298] 0,0006

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

Gesamtrate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Ausschlag	9 (13)	1 (2)	8,113 [1,057; 62,278] 0,0441	0,111 [0,028; 0,194] 0,0088	9,145 [1,125; 74,347] 0,0384
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (24)	49 (77)	0,313 [0,202; 0,484] < 0,0001	-0,526 [-0,670; -0,383] < 0,0001	0,096 [0,044; 0,213] < 0,0001
Fieber	5 (7)	14 (22)	0,322 [0,123; 0,844] 0,0211	-0,148 [-0,266; -0,031] 0,0133	0,271 [0,091; 0,801] 0,0182
Grippeähnliche Erkrankung	2 (3)	33 (52)	0,055 [0,014; 0,219] < 0,0001	-0,487 [-0,616; -0,359] < 0,0001	0,027 [0,006; 0,121] < 0,0001
Ermüdung	1 (1)	7 (11)	0,129 [0,016; 1,018] 0,0520	-0,095 [-0,177; -0,014] 0,0215	0,116 [0,014; 0,973] 0,0471
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (24)	23 (36)	0,666 [0,393; 1,130] 0,1318	-0,120 [-0,274; 0,034] 0,1265	0,561 [0,266; 1,184] 0,1295
Schmerz in einer Extremität	3 (4)	7 (11)	0,386 [0,104; 1,431] 0,1546	-0,067 [-0,157; 0,023] 0,1422	0,359 [0,089; 1,453] 0,1511

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

Gesamtrate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Myalgie	1 (1)	8 (13)	0,113 [0,014; 0,876] 0,0370	-0,111 [-0,196; -0,025] 0,0110	0,100 [0,012; 0,823] 0,0323
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (23)	4 (6)	3,606 [1,272; 10,224] 0,0159	0,163 [0,049; 0,277] 0,0051	4,364 [1,375; 13,852] 0,0124
Augenerkrankungen	13 (18)	9 (14)	1,302 [0,597; 2,840] 0,5071	0,042 [-0,081; 0,166] 0,5016	1,370 [0,542; 3,459] 0,5057
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (17)	7 (11)	1,545 [0,648; 3,684] 0,3262	0,060 [-0,056; 0,176] 0,3134	1,656 [0,609; 4,505] 0,3231
Dysmenorrhoe	11 (15)	5 (8)	1,983 [0,728; 5,400] 0,1804	0,077 [-0,030; 0,184] 0,1587	2,163 [0,708; 6,607] 0,1756
Psychiatrische Erkrankungen	10 (14)	9 (14)	1,002 [0,435; 2,308] 0,9971	0,000 [-0,117; 0,118] 0,9971	1,002 [0,379; 2,647] 0,9971

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

Gesamtrate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
<p>^a OR und RR wurden als DMF/IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.</p> <p>^b ARR wurde als DMF - IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.</p> <p>^{a, b} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte von NA angegeben.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>					

Im DMF-Arm erlitten 68 Patientinnen und Patienten (96 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Im IFN β -1a-Arm lag die Gesamtrate vergleichbar hoch, 61 Patientinnen und Patienten (95 %) erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Auf Basis der Analysen auf SOC und PT Ebene zeigte DMF u.a. signifikante Vorteile gegenüber IFN β -1a bzgl. Multiple Sklerose Rezidiv, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Fieber sowie grippeähnliche Erkrankung) und Myalgie.

Signifikante Nachteile zeigte DMF gegenüber IFN β -1a bzgl. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhoe sowie Schmerzen Oberbauch), Gefäßerkrankungen (Flush), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Husten), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Ausschlag) sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Bei den beobachteten UEs sowohl bei DMF als auch bei IFN β -1a handelt es sich um bekannte Wirkstoff-spezifische Nebenwirkungen, die in den jeweiligen Fachinformationen sowie der Umgang mit ihnen hinterlegt sind. Eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der Analysen auf SOC und PT Ebene findet nicht statt.

DMF zeigt insgesamt ein gutes und gegenüber IFN β -1a verbessertes Verträglichkeitsprofil. Die Risiken der Behandlung mit DMF sind mit angemessenen Maßnahmen zur Risikominimierung vorübergehend und / oder gut beherrschbar.

Die gastrointestinale Verträglichkeit sowie der Flush kann gemäß der Fachinformation durch einen schrittweisen Behandlungsbeginn, vorübergehende Dosisreduktionen auf 120 mg zweimal täglich sowie die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verbessert werden.

Es existiert ein umfangreiches klinisches Studienprogramm (Studien für die erwachsene Population: DEFINE, CONFIRM und die Langzeitextensionsstudie: ENDORSE sowie für die Kinderpopulation die Studie CONNECT) und seit der Zulassung im Jahr 2014 eine langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis mit DMF. Sowohl im Rahmen des klinischen Studienprogramms als auch in der Zeit nach dem Marktzugang zeigte sich ein anhaltend gutes Sicherheitsprofil.

4.3.1.3.4.2 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – RCT

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtrate UE nach Schweregrad, n (%)		DMF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem leichten UE, n (%)	27 (38)	25 (39)	0,974 [0,636; 1,491] 0,9018	-0,010 [-0,175; 0,154] 0,9019	0,957 [0,478; 1,916] 0,9019
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem moderaten UE, n (%)	40 (56)	26 (41)	1,387 [0,967; 1,988] 0,0751	0,157 [-0,010; 0,324] 0,0647	1,886 [0,951; 3,740] 0,0694
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem schweren UE, n (%)	1 (1)	10 (16)	0,090 [0,012; 0,685] 0,0200	-0,142 [-0,235; -0,049] 0,0028	0,077 [0,010; 0,621] 0,0161

^a OR und RR wurden als DMF/IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^b ARR wurde als DMF - IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^{a, b} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte von NA angegeben.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Anhang 4-G

Im DMF-Arm erlitten 27 Patientinnen und Patienten (38 %) mindestens ein leichtes unerwünschtes Ereignis. Im IFN β -1a-Arm trat ebenfalls bei 25 Patientinnen und Patienten (39 %) mindestens ein leichtes unerwünschtes Ereignis auf. Bei den moderaten unerwünschten Ereignissen gab es im DMF-Arm 40 Patientinnen und Patienten (56 %) mit mindestens einem Ereignis der Kategorie und im IFN β -1a-Arm 26 Patientinnen und Patienten (41 %).

Bei der Kategorie schwere unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein signifikanter Vorteil für DMF (RR = 0,090; 95 %-KI [0,012; 0,685]; $p = 0,0200$ [RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall]). Im DMF-Arm erlitt 1 Patient oder 1 Patientin (1 %) mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis. Im IFN β -1a-Arm trat bei 10 Patientinnen und Patienten (16 %) mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis auf. Eine Darstellung nach SOC und PT ist für schwere unerwünschte Ereignisse nicht enthalten, da die Vorgabe der Darstellung für Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, in der Studie nicht erfüllt ist. Alle Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene lagen < 5 %.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für leichte unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Leichte UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem leichten UE, n (%)	27 (38)	25 (39)	0,974 [0,636; 1,491] 0,9018	-0,010 [-0,175; 0,154] 0,9019	0,957 [0,478; 1,916] 0,9019
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem leichten UE nach SOC und PT, das bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (62)	16 (25)	2,479 [1,562; 3,934] 0,0001	0,370 [0,215; 0,525] < 0,0001	4,889 [2,329; 10,261] < 0,0001
Abdominalschmerz	24 (34)	4 (6)	5,408 [1,983; 14,748] 0,0010	0,276 [0,151; 0,401] < 0,0001	7,660 [2,486; 23,599] 0,0004
Erbrechen	12 (17)	2 (3)	5,408 [1,258; 23,250] 0,0233	0,138 [0,041; 0,235] 0,0054	6,305 [1,353; 29,375] 0,0190
Diarrhoe	9 (13)	4 (6)	2,028 [0,656; 6,268] 0,2193	0,064 [-0,033; 0,162] 0,1964	2,177 [0,636; 7,450] 0,2150
Schmerzen Oberbauch	10 (14)	1 (2)	9,014 [1,187; 68,475] 0,0336	0,125 [0,039; 0,212] 0,0045	10,328 [1,283; 83,130] 0,0282

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

Leichte UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Übelkeit	10 (14)	4 (6)	2,254 [0,743; 6,833] 0,1511	0,078 [-0,022; 0,179] 0,1259	2,459 [0,731; 8,272] 0,1460
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (51)	28 (44)	1,159 [0,808; 1,662] 0,4222	0,070 [-0,099; 0,238] 0,4178	1,322 [0,671; 2,606] 0,4195
Nasopharyngitis	16 (23)	7 (11)	2,060 [0,906; 4,685] 0,0846	0,116 [-0,008; 0,240] 0,0660	2,369 [0,905; 6,201] 0,0790
Erkrankungen des Nervensystems	27 (38)	33 (52)	0,738 [0,504; 1,079] 0,1165	-0,135 [-0,302; 0,031] 0,1112	0,576 [0,290; 1,144] 0,1152
Multiple Sklerose Rezidiv	6 (8)	12 (19)	0,451 [0,180; 1,131] 0,0895	-0,103 [-0,218; 0,012] 0,0804	0,400 [0,141; 1,138] 0,0859
Kopfschmerzen	15 (21)	17 (27)	0,795 [0,434; 1,459] 0,4594	-0,054 [-0,198; 0,090] 0,4593	0,741 [0,334; 1,640] 0,4591
Gefäßerkrankung	26 (37)	5 (8)	4,687 [1,914; 11,477] 0,0007	0,288 [0,158; 0,418] <0,0001	6,818 [2,427; 19,149] 0,0003

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

Leichte UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Flush	20 (28)	0 (0)	36,986 [2,283; 599,25] 0,0111	0,282 [0,162; 0,401] <0,0001	51,350 [3,033; 869,46] 0,0064
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (28)	8 (13)	2,254 [1,068; 4,757] 0,0330	0,157 [0,024; 0,289] 0,0203	2,745 [1,112; 6,775] 0,0285
Schmerzen im Oropharynx	11 (15)	4 (6)	2,479 [0,831; 7,398] 0,1037	0,092 [-0,011; 0,195] 0,0785	2,750 [0,829; 9,121] 0,0982
Husten	9 (13)	2 (3)	4,056 [0,910; 18,079] 0,0663	0,096 [0,007; 0,184] 0,0341	4,500 [0,934; 21,675] 0,0608
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (28)	3 (5)	6,009 [1,873; 19,276] 0,0026	0,235 [0,118; 0,352] 0,0001	7,974 [2,241; 28,371] 0,0013
Ausschlag	9 (13)	1 (2)	8,113 [1,057; 62,278] 0,0441	0,111 [0,028; 0,194] 0,0088	9,145 [1,125; 74,347] 0,0384
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (20)	41 (64)	0,308 [0,186; 0,509] < 0,0001	-0,443 [-0,593; -0,294] < 0,0001	0,138 [0,063; 0,299] < 0,0001

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

Leichte UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Fieber	2 (3)	11 (17)	0,164 [0,038; 0,712] 0,0158	-0,144 [-0,244; -0,044] 0,0049	0,140 [0,030; 0,657] 0,0127
Grippeähnliche Erkrankung	2 (3)	23 (36)	0,078 [0,019; 0,319] 0,0004	-0,331 [-0,455; -0,208] <0,0001	0,052 [0,012; 0,231] 0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (21)	20 (31)	0,676 [0,379; 1,205] 0,1843	-0,101 [-0,249; 0,047] 0,1801	0,589 [0,271; 1,282] 0,1823
Schmerz in einer Extremität	3 (4)	7 (11)	0,386 [0,104; 1,431] 0,1546	-0,067 [-0,157; 0,023] 0,1422	0,359 [0,089; 1,453] 0,1511
Myalgie	1 (1)	7 (11)	0,129 [0,016; 1,018] 0,0520	-0,095 [-0,177; -0,014] 0,0215	0,116 [0,014; 0,973] 0,0471
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (15)	3 (5)	3,305 [0,965; 11,320] 0,0570	0,108 [0,009; 0,207] 0,0321	3,728 [0,990; 14,030] 0,0517
Augenerkrankungen	11 (15)	9 (14)	1,102 [0,488; 2,485] 0,8155	0,014 [-0,105; 0,134] 0,8149	1,120 [0,432; 2,908] 0,8153

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

Leichte UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (15)	3 (5)	3,305 [0,965; 11,320] 0,0570	0,108 [0,009; 0,207] 0,0321	3,728 [0,990; 14,030] 0,0517
Dysmenorrhoe	10 (14)	1 (2)	9,014 [1,187; 68,475] 0,0336	0,125 [0,039; 0,212] 0,0045	10,328 [1,283; 83,130] 0,0282
Psychiatrische Erkrankungen	8 (11)	5 (8)	1,442 [0,497; 4,184] 0,5004	0,035 [-0,064; 0,133] 0,4924	1,498 [0,464; 4,840] 0,4990

^a OR und RR wurden als DMF/IFN β -1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^b ARR wurde als DMF - IFN β -1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^{a, b} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte von NA angegeben.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Anhang 4-G

Im DMF-Arm erlitten 44 Patientinnen und Patienten (62 %) mindestens ein leichtes UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, im IFN β -1a-Arm waren es 16 Patientinnen und Patienten (25 %). Es zeigte sich bei der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von IFN β -1a (RR = 2,479; 95 %-KI [1,562; 3,934]; $p < 0,0001$).

Von mindestens einem UE der SOC Gefäßerkrankung berichteten 26 Patientinnen und Patienten (37 %) im DMF-Arm, 5 Patientinnen und Patienten (8 %) waren es im IFN β -1a-Arm. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für IFN β -1a (RR = 4,687; 95 %-KI [1,914; 11,477]; $p = 0,0007$).

Unter mindestens einem leichten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums litten im DMF-Arm 20 Patientinnen und Patienten (28 %) und im IFN β -1a-Arm 8 Patientinnen und Patienten (13 %). Bei der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für IFN β -1a (RR = 2,254; 95 %-KI [1,068; 4,757]; $p = 0,0330$).

Im DMF-Arm berichteten 20 Patientinnen und Patienten (28 %) von mindestens einem leichten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, im IFN β -1a-Arm waren es 3 Patientinnen und Patienten (5 %). Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für IFN β -1a (RR = 6,009; 95 %-KI [1,873; 19,276]; $p = 0,0026$).

Von mindestens einem leichten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort berichteten 14 Patientinnen und Patienten (20 %) im DMF-Arm und 41 Patientinnen und Patienten (64 %) im IFN β -1a-Arm. Bei dieser SOC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DMF (RR = 0,308; 95 %-KI [0,186; 0,509]; $p < 0,0001$).

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für moderate unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Moderate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem moderaten UE, n (%)	40 (56)	26 (41)	1,387 [0,967; 1,988] 0,0751	0,157 [-0,010; 0,324] 0,0647	1,886 [0,951; 3,740] 0,0694
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT, das bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (20)	7 (11)	1,803 [0,777; 4,185] 0,1701	0,088 [-0,032; 0,208] 0,1517	2,000 [0,752; 5,322] 0,1651
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (18)	8 (13)	1,465 [0,649; 3,304] 0,3577	0,058 [-0,063; 0,179] 0,3469	1,569 [0,604; 4,074] 0,3549
Erkrankungen des Nervensystems	22 (31)	23 (36)	0,862 [0,535; 1,389] 0,5424	-0,050 [-0,209; 0,110] 0,5425	0,800 [0,391; 1,639] 0,5425
Multiple Sklerose Rezidiv	15 (21)	17 (27)	0,795 [0,434; 1,459] 0,4594	-0,054 [-0,198; 0,090] 0,4593	0,741 [0,334; 1,640] 0,4591
Gefäßerkrankung	8 (11)	1 (2)	7,211 [0,927; 56,085] 0,0591	0,097 [0,017; 0,177] 0,0168	8,000 [0,972; 65,853] 0,0532

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

Moderate UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Flush	8 (11)	1 (2)	7,211 [0,927; 56,085] 0,0591	0,097 [0,017; 0,177] 0,0168	8,000 [0,972; 65,853] 0,0532
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4)	12 (19)	0,225 [0,067; 0,763] 0,0166	-0,145 [-0,252; -0,039] 0,0075	0,191 [0,051; 0,713] 0,0137
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0)	8 (13)	0,053 [0,003; 0,901] 0,0422	-0,125 [-0,221; -0,029] 0,0077	0,046 [0,003; 0,823] 0,0363

^a OR und RR wurden als DMF/IFN β -1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^b ARR wurde als DMF - IFN β -1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^{a, b} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte von NA angegeben.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Anhang 4-G

Im DMF-Arm erlitten 3 Patientinnen und Patienten (4 %) mindestens ein moderates UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, im IFN β -1a-Arm waren es 12 Patientinnen und Patienten (19 %). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DMF in Bezug zum Vergleichsarm bei der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (RR = 0,225; 95 %-KI [0,067; 0,763]; p = 0,0166).

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwere unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei $\geq 15\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere UE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem schweren UE, n (%)	1 (1)	10 (16)	0,090 [0,012; 0,685] 0,0200	-0,142 [-0,235; -0,049] 0,0028	0,077 [0,010; 0,621] 0,0161
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT, das bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1)	6 (9)	0,150 [0,019; 1,214] 0,0754	-0,080 [-0,156; -0,003] 0,0412	0,138 [0,016; 1,180] 0,0705
<p>^a OR und RR wurden als DMF/IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.</p> <p>^b ARR wurde als DMF - IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.</p> <p>^{a, b} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte von NA angegeben.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>					

Im DMF-Arm erlitt 1 Patient oder 1 Patientin (1 %) mindestens ein schweres UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems, im IFN β -1a-Arm waren es 6 Patientinnen und Patienten (9 %). Es ergab sich für die SOC Erkrankungen des Nervensystems kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.4.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUE, n (%) Systemorganklasse, n (%) Preferred Term, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	14 (20)	20 (31)	0,631 [0,349; 1,142] 0,1284	-0,115 [-0,262; 0,031] 0,1229	0,540 [0,246; 1,188] 0,1258
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT, das bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten auftrat, n (%)					
Erkrankungen des Nervensystems	13 (18)	18 (28)	0,651 [0,347; 1,220] 0,1806	-0,098 [-0,240; 0,044] 0,1762	0,573 [0,254; 1,290] 0,1784
Multiple Sklerose Rezidiv	10 (14)	17 (27)	0,530 [0,262; 1,072] 0,0775	-0,125 [-0,260; 0,010] 0,0703	0,453 [0,190; 1,081] 0,0742
^a OR und RR wurden als DMF/IFN β -1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet. ^b ARR wurde als DMF - IFN β -1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet. ^{a, b} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte von NA angegeben. ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G					

Im DMF-Arm erlitten 14 Patientinnen und Patienten (20 %) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Im IFN β -1a-Arm trat bei 20 Patientinnen und Patienten (31 %) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.4.4 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)			DMF vs. IFN β-1a		
Systemorganklasse, n (%)			Effektmaß		
Preferred Term, n (%)			[95 %-KI]		
			p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	RR ^a	ARR ^b	OR ^a
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte; n (%)	5 (7)	8 (13)	0,563 [0,194; 1,634] 0,2910	-0,055 [-0,155; 0,046] 0,2873	0,530 [0,164; 1,713] 0,2891

^a OR und RR wurden als DMF/IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^b ARR wurde als DMF - IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.

^{a, b} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte von NA angegeben.

ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: Anhang 4-G

Im DMF-Arm erlitten 5 Patientinnen und Patienten (7 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte. Im IFN β -1a-Arm trat bei 8 Patientinnen und Patienten (13 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)		
Systemorganklasse, n (%)		
Preferred Term, n (%)		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT, das zum Therapieabbruch führte, n (%)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (2)
Erbrechen	0	1 (2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3)	5 (8)
Multiple Sklerose Rezidiv	2 (3)	3 (5)
Kopfschmerzen	0	1 (2)
Tremor	0	1 (2)
Gefäßerkrankungen	2 (3)	0
Flush	2 (3)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (3)
Grippeähnliche Erkrankung	0	1 (2)
Asthenie	0	1 (2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1)	0
Gliederbeschwerden	1 (1)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (2)
Stimmungsänderung	0	1 (2)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (2)
Hepatozelluläre Schädigung	0	1 (2)
DMF: Dimethylfumarat; IFN β -1a: Interferon beta-1a; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G		

Obwohl signifikant mehr Patientinnen und Patienten im DMF-Arm UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hatten (s. Tabelle 4-53), wurde die Therapie mit DMF von diesen nicht abgebrochen. Im IFN β -1a-Arm trat bei 1 Patient oder bei 1 Patientin (2 %) mindestens ein UE auf, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte.

Bei 2 Patientinnen und Patienten (3 %) im DMF-Arm trat mindestens ein UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte, im IFN β -1a-Arm waren es 5 Patientinnen und Patienten (8 %).

Von mindestens einem UE der SOC Gefäßerkrankungen, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte, berichteten 2 Patientinnen und Patienten (3 %) im DMF-Arm und kein Patient bzw. keine Patientin im IFN β -1a-Arm.

Im DMF-Arm erlitt 1 Patient oder 1 Patientin (1 %) mindestens ein UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte, im IFN β -1a-Arm trat bei keinem Patienten bzw. bei keiner Patientin ein UE auf, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte.

Mindestens ein UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen und der SOC Leber- und Gallenerkrankungen, das zum Therapieabbruch mit der Studienmedikation führte, trat im DMF-Arm bei keinem Patienten bzw. keiner Patientin auf, im IFN β -1a-Arm waren es jeweils 1 Patient oder 1 Patientin (2 %).

4.3.1.3.4.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtraten ^a AESI, n (%)			DMF vs. IFN β -1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β -1a N = 64	RR ^b	ARR ^c	OR ^b
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem AESI, n (%)	67 (94)	47 (73)	1,285 [1,097; 1,505] 0,002	0,209 [0,089; 0,33] 0,001	6,059 [1,916; 19,158] 0,002
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem nicht-schweren AESI, n (%)	67 (94)	47 (73)	1,285 [1,097; 1,505] 0,002	0,209 [0,089; 0,33] 0,001	6,059 [1,916; 19,158] 0,002
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem schweren AESI, n (%)	0	1 (2)	0,301 [0,012; 7,252] 0,459	-0,016 [-0,061; 0,03] 0,96	0,296 [0,012; 7,397] 0,459
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden AESI, n (%)	3 (4)	2 (3)	1,352 [0,233; 7,836] 0,736	0,011 [-0,052; 0,074] 0,733	1,368 [0,221; 8,458] 0,736

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

Gesamtraten ^a AESI, n (%)		DMF vs. IFN β-1a Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
Studie CONNECT	DMF N = 71	IFN β-1a N = 64	RR ^b	ARR ^c	OR ^b
<p>^a Bei der Erhebung der AESI wurden die Ereignisse der Patientinnen und Patienten mehrfach gezählt, wenn sie unterschiedliche Schweregrade hatten (für jeden Schweregrad einzeln gezählt und nicht nach dem höchsten berichteten Schweregrad)</p> <p>^b OR und RR wurden als DMF/IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden OR, RR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der modifizierten Wald-Methode (Haldane, 1955) berechnet. Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.</p> <p>^c ARR wurde als DMF - IFN β-1a dargestellt. Wenn es 1 Nullzelle gibt, werden ARR, Konfidenzgrenzen und p-Werte mit der korrigierten Wald-Methode berechnet (Fleiss, Levin und Paik, 2003). Ansonsten werden Standard-Wald-Methoden verwendet.</p> <p>^{b, c} Wenn es ≥ 2 Nullzellen gibt, werden keine Effektmaße oder p-Werte berechnet und somit Werte als NA (nicht verfügbar) angegeben.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; DMF: Dimethylfumarat; IFN β-1a: Interferon beta-1a; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>					

Es traten im DMF-Arm signifikant mehr unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) auf als im IFN β -1a-Arm. Im DMF-Arm erlitten 67 Patientinnen und Patienten (94 %) mindestens ein AESI. Im IFN β -1a-Arm trat bei 47 Patientinnen und Patienten (73 %) mindestens ein AESI auf (RR = 1,285; 95 %-KI [1,097; 1,505]; p = 0,002). Dabei entspricht die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem AESI ebenfalls der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem nicht-schweren AESI. Daher traten auch im DMF-Arm signifikant mehr nicht-schwere AESI auf als im IFN β -1a-Arm.

Bei den schweren AESI traten im DMF-Arm keine Ereignisse auf und im IFN β -1a-Arm erlitt 1 Patient oder eine Patientin (2 %) ein schweres AESI. Im DMF-Arm erlitten 3 Patientinnen und Patienten (4 %) mindestens ein schwerwiegendes AESI. Im IFN β -1a-Arm trat bei 2 Patientinnen und Patienten (3 %) mindestens ein schwerwiegendes AESI auf.

Ein AESI (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend) ist ein unerwünschtes Ereignis von wissenschaftlichem und medizinischem Interesse, das für das Produkt oder Programm des Sponsors spezifisch ist und für das eine laufende Überwachung und eine rasche Kommunikation des Prüfers mit dem Sponsor angemessen sein kann. Ein solches Ereignis könnte weitere Untersuchungen rechtfertigen, um es zu charakterisieren und zu verstehen [51].

Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF beim Auftreten von AESI. Dieses Ergebnis ist jedoch unter dem Gesichtspunkt zu bewerten, dass es sich hierbei ausschließlich um DMF-spezifische UE, wie Flush oder gastrointestinale Verträglichkeit, handelt und keine für IFN β -1a spezifische UE Berücksichtigung fand. Werden die IFN β -1a-spezifischen UE wie beispielsweise grippeähnliche Erkrankung betrachtet, zeigt sich ein wesentlich höherer Anteil (52 %) unter IFN β -1a- als unter DMF-Therapie (3 %).

Eine Auswertung auf Ebene von SOC und PT findet sich im Anhang 4-G.

Zusammenfassung der Sicherheitsdaten

DMF zeigt insgesamt ein gutes Verträglichkeitsprofil, Sicherheitsbedenken wurden nicht festgestellt. Das Sicherheitsprofil von DMF in der pädiatrischen RRMS-Population ist im Wesentlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen, für die das Medikament vor acht Jahren in der Europäischen Union zugelassen wurde und bei denen sich die Maßnahmen zur Risikominimierung als wirksam erwiesen [6]. Die Maßnahmen sind der Fachinformation zu entnehmen, beispielsweise kann die gastrointestinale Verträglichkeit sowie der Flush gemäß der Fachinformation durch einen schrittweisen Behandlungsbeginn, vorübergehende Dosisreduktionen sowie die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verbessert werden [1].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der Studie CONNECT wurde eine Subgruppenanalyse zu den Tanner-Stadien nur für den primären Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten ohne neue oder neu vergrößerte T2 hyperintense Läsionen im Gehirn-MRT-Scan in Woche 96“ prädefiniert. Da dieser Endpunkt bereits als nicht patientenrelevant ausgeschlossen wurde, werden diese Subgruppenanalysen im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier nicht dargestellt.

Folgende Subgruppenanalysen wurden post-hoc durchgeführt:

- Geschlecht
- Alter (13 – 14 Jahre / 15 – 17 Jahre)
- Krankheitsschwere (gemessen als EDSS-Wert zu Baseline von 0 / EDSS-Wert >0)

Für die Subgruppen

- Region und
- Ethnie

wurde nicht die notwendige Mindestanforderung von 10 Patientinnen und Patienten oder 10 Ereignisse in der Subgruppe gemäß den Vorgaben des G-BA erreicht. Daher fand keine Auswertung statt und diese Subgruppen sind nicht im Nutzenbewertungsdossier dargestellt.

In Tabelle 4-62 befindet sich eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-62 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CONNECT und für die relevanten Effektmodifikatoren nach Vorgaben des G-BA

Endpunkt CONNECT Studie	Geschlecht (weiblich/männlich)	Altersgruppe (13 – 14/15 – 17)	EDSS zu Baseline (0 / > 0)
Mortalität			
In der Studie CONNECT sind keine Patienten oder Patientinnen verstorben.			
Morbidität			
Krankheitsschübe			
Zeit bis zum ersten Schub	0,8696	0,9952	0,3832
Jährliche Schubrate	0,506	1,000	0,534
Behinderung			
Veränderung zu Woche 96	0,6222	0,8241	0,5676
Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen- Behinderungsprogression	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen- Behinderungsprogression	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen- Behinderungsverbesserung	0,3129	0,9335	0,9999
Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen- Behinderungsverbesserung	0,9978	0,1508	0,9999
BVMT			
<i>Lernversuch 1</i> Veränderung zu Woche 96	n.d. ¹	n.d. ¹	0,1156
<i>Lernversuch 2</i> Veränderung zu Woche 96	n.d. ¹	n.d. ¹	0,5620
<i>Lernversuch 3</i> Veränderung zu Woche 96	n.d. ¹	n.d. ¹	0,8037
<i>Lernversuch 1</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Lernversuch 1</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Lernversuch 2</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Lernversuch 2</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹

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

Endpunkt CONNECT Studie	Geschlecht (weiblich/männlich)	Altersgruppe (13 – 14/15 – 17)	EDSS zu Baseline (0 / > 0)
<i>Lernversuch 3</i>			
MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Lernversuch 3</i>			
MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
SDMT			
Veränderung zu Woche 96	0,4634	n.d. ¹	0,6369
MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale: Selbsterhebung durch Patientinnen und Patienten			
<i>Allgemeine Fatigue:</i> Veränderung zu Woche 96	0,1369	0,7525	0,6271
<i>Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe:</i> Veränderung zu Woche 96	0,8583	0,8649	0,6895
<i>Kognitive Fatigue:</i> Veränderung zu Woche 96	0,4252	0,8693	0,2350
<i>Allgemeine Fatigue:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Kognitive Fatigue:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	0,1449
<i>Allgemeine Fatigue:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Kognitive Fatigue:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹

Endpunkt CONNECT Studie	Geschlecht (weiblich/männlich)	Altersgruppe (13 – 14/15 – 17)	EDSS zu Baseline (0 / > 0)
PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale: Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter			
<i>Allgemeine Fatigue:</i> Veränderung zu Woche 96	0,4016	n.d. ¹	0,7458
<i>Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe:</i> Veränderung zu Woche 96	0,0690	n.d. ¹	0,6591
<i>Kognitive Fatigue:</i> Veränderung zu Woche 96	0,0578	n.d. ¹	0,2197
<i>Allgemeine Fatigue:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Kognitive Fatigue:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Allgemeine Fatigue:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Fatigue bezogen auf Schlaf/Ruhe:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Kognitive Fatigue:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Lebensqualität			
PedsQL™ Quality of Life: Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten			
<i>Physische Funktion (About My Health and Activities):</i> Veränderung zu Woche 96	0,7050	0,3515	0,0467
<i>Emotionale Funktion (About My Feelings):</i> Veränderung zu Woche 96	0,2510	0,8390	0,3412
<i>Soziale Funktion (How I get Along With Others):</i> Veränderung zu Woche 96	0,7756	0,9791	0,1206
<i>Schulische Funktion (About Work or School):</i> Veränderung zu Woche 96	0,9843	0,9874	0,2081
<i>Physische Funktion (About My Health and Activities):</i>	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹

Endpunkt CONNECT Studie	Geschlecht (weiblich/männlich)	Altersgruppe (13 – 14/15 – 17)	EDSS zu Baseline (0 / > 0)
MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)			
<i>Emotionale Funktion</i> (<i>About My Feelings</i>): MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Soziale Funktion (How I get Along With Others)</i> : MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Schulische Funktion</i> (<i>About Work or School</i>): MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Physische Funktion (About My Health and Activities)</i> : MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Emotionale Funktion</i> (<i>About My Feelings</i>): MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Soziale Funktion (How I get Along With Others)</i> : MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Schulische Funktion</i> (<i>About Work or School</i>): MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
PedsQL™ Quality of Life: Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter			
<i>Physische Funktion:</i> Veränderung zu Woche 96	0,8196	0,6229	0,3497
<i>Emotionale Funktion:</i> Veränderung zu Woche 96	0,0235	0,7824	0,5041
<i>Soziale Funktion:</i> Veränderung zu Woche 96	0,3744	0,9897	0,6568
<i>Schulische Funktion:</i> Veränderung zu Woche 96	0,1975	0,8318	0,2397
<i>Physische Funktion:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Emotionale Funktion:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹

Endpunkt CONNECT Studie	Geschlecht (weiblich/männlich)	Altersgruppe (13 – 14/15 – 17)	EDSS zu Baseline (0 / > 0)
<i>Soziale Funktion:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Schulische Funktion:</i> MCID Verbesserung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Physische Funktion:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Emotionale Funktion:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Soziale Funktion:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
<i>Schulische Funktion:</i> MCID Verschlechterung von ≥ 15 % (Woche 96)	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Sicherheit			
Gesamtraten			
Gesamtrate UE	0,9946	1,0000	1,0000
Gesamtrate leichte UE	0,4456	0,5752	0,8680
Gesamtrate moderate UE	0,4978	0,6976	0,6025
Gesamtrate schwere UE	0,9994	n.d. ¹	n.d. ¹
Gesamtrate SUE	0,7521	0,1158	0,9257
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Gesamtrate AESI	0,1733	0,9918	0,9918
Gesamtrate nicht-schwere AESI	0,1733	0,9918	0,9918
Gesamtrate schwere AESI	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Gesamtrate schwerwiegende AESI	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Gesamtrate UE nach SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3931	0,6338	0,1750
Abdominalschmerz	0,9920	0,8605	0,5465
Erbrechen	0,8451	n.d. ¹	0,6106
Diarrhoe	0,0975	n.d. ¹	0,9914
Schmerzen Oberbauch	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Gefäßerkrankungen	0,7236	0,9886	0,9481

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

Endpunkt CONNECT Studie	Geschlecht (weiblich/männlich)	Altersgruppe (13 – 14/15 – 17)	EDSS zu Baseline (0 / > 0)
Flush	0,9922	0,9934	0,9917
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,4423	0,2439	0,3185
Husten	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,9918	0,1003	0,9914
Ausschlag	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,8139	0,4998	0,1552
Fieber	0,4253	0,3263	n.d. ¹
Grippeähnliche Erkrankung	0,5239	0,9921	0,9911
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,6305	0,9926	0,3184
Myalgie	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Multiple Sklerose Rezidiv	0,8383	0,9846	0,9872
Leichte UEs nach SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,9463	0,6792	0,0916
Abdominalschmerz	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Erbrechen	0,9928	n.d. ¹	0,8666
Schmerzen Oberbauch	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Gefäßerkrankungen	0,6043	0,9885	0,9889
Flush	0,9921	0,9934	0,9917
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,5636	0,2919	0,2625
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,9919	0,0407	0,9915
Ausschlag	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,7826	0,4711	0,8758

Endpunkt CONNECT Studie	Geschlecht (weiblich/männlich)	Altersgruppe (13 – 14/15 – 17)	EDSS zu Baseline (0 / > 0)
Fieber	0,4164	n.d. ¹	n.d. ¹
Grippeähnliche Erkrankung	0,4827	0,9918	0,9909
Dysmenorrhoea	0,9996	n.d. ¹	n.d. ¹
Moderate UEs nach SOC und PT			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
Grippeähnliche Erkrankung	n.d. ¹	n.d. ¹	n.d. ¹
¹ Aufgrund des Nichterfüllens der Mindestanforderung von 10 Patienten/Ereignissen in den resultierenden Subgruppen wurde kein Interaktionstest durchgeführt. AESI: Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MCID: Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied); MS: Multiple Sklerose; n.d.: nicht durchgeführt; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Die Analyse aller untersuchter Subgruppenmerkmale befindet sich in Anhang 4-G. Auf eine Darstellung der Subgruppen mit signifikantem Interaktionsterm wird verzichtet, da sich lediglich

drei Effektmodifikationen in drei Endpunkten (PedsQL™ Quality of Life, Beurteilung durch Eltern/gesetzliche Vertreter, Emotionale Funktion, Veränderung zu Woche 96; PedsQL™ Quality of Life, Selbsterhebung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten, Physische Funktion, Veränderung zu Woche 96 und leichte UEs nach SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) zeigen.

Eine abschließende Bewertung der dargestellten Effektmodifikationen war aufgrund kleiner Stichproben in verschiedenen Subgruppen, einem Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und der steigenden Anzahl statistischer Tests nicht möglich. All diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate).

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-63: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	zugehörige Quelle		
	Studienbericht ja/nein [Zitat]	Registereintrag ja/nein [Zitat]	Publikation ja/nein [Zitat]
CONNECT	ja [46]	ja [42-45]	nein

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.**

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

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellte Zulassungsstudie CONNECT besteht aus zwei Teilen. Teil 1 der Studie CONNECT ist eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von DMF bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (10 – 18 Jahre) mit RRMS. Die Patientinnen und Patienten wurden entweder in den DMF-Arm oder in den IFN β -1a-Arm randomisiert. Teil 2 der Studie stellt eine optionale offene Langzeituntersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von DMF dar. Es werden nur Daten aus dem 1. Teil der Studie im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellt und auch nur von diesem Teil im Folgenden die Aussagekraft der Nachweise beurteilt. Die klinischen Daten der Zulassungsstudie CONNECT werden als beste verfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von DMF in der Indikation pädiatrische RRMS herangezogen.

Da es sich bei der Studie CONNECT um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt, wird sie der Evidenzstufe Ib gemäß der Verfo des G-BA zugeordnet.

Das Verzerrungspotential der Studie CONNECT kann trotz des offenen Studiendesigns insgesamt als niedrig eingestuft werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Für die Erhebung des EDSS wurde der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin oder ein/e zertifizierte/r EDSS-Bewerter/in eingesetzt. Der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin ist gegenüber der Behandlung und den UEs, Begleitmedikation, Laborwerten, MRT-Scandaten und jeglichen weiteren Daten verblindet, die das Potential besitzen die Behandlungszuweisung aufzudecken. Somit ist es gewährleistet, dass die fehlende Verblindung der Studie zu keiner Verzerrung der Studienergebnisse führt.

Die Berichterstattung aller Endpunkte war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3) und die Ergebnisse der Studie CONNECT ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Alle im Nutzendossier dargestellten und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Eine pädiatrische MS ist eine seltene Erkrankung [7] und wird definiert durch das Auftreten der ersten Krankheitssymptome vor dem 18. Lebensjahr [8].

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten und Patientinnen erholen sich die meisten pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten gut von frühen Schüben und eine Behinderung ist bei ihnen in den ersten 10 Krankheitsjahren selten.

Bei einer pädiatrischen MS kann das Fortschreiten der Erkrankung zudem langsamer sein als bei erwachsenen MS-Patientinnen und -Patienten und somit auch die Zeit bis zum Auftreten eines irreversiblen neurologischen Defizits. Das Alter beim Auftreten einer signifikanten Behinderung ist dennoch niedriger als bei MS im Erwachsenenalter, da sich die Krankheit bei Kindern früher manifestiert [8-10].

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten treten aufgrund der MS verstärkt kognitive Dysfunktionen und Fatigue früh im Krankheitsverlauf auf, wodurch es zu Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit kommt und die Lebensqualität stark eingeschränkt wird. Von pädiatrischen MS-Patientinnen und Patienten zeigen etwa 30 % eine kognitive Dysfunktion, die sich beispielweise durch Defizite in den Bereichen Gedächtnis sowie komplexe Aufmerksamkeit zeigt und auch durch die sprachlichen Fähigkeiten der Kinder. Zudem wurden bei 50 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten depressive Symptome berichtet und bei 75 % Fatigue [11].

Somit können sich pädiatrische MS-Patientinnen und Patienten nicht gleichermaßen entwickeln wie Gleichaltrige ohne MS-Erkrankung. Dies zeigt sich besonders im schulischen und sozialen Alltag [12].

MS-Patientinnen und Patienten berichten aufgrund ihrer Erkrankung durchgehend von einer geringeren Lebensqualität, die sich mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung und durch neue Schübe abermals verschlechtert [13].

Das Behandlungsziel einer MS-Therapie ist daher die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, die bestmögliche Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie eine Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten so gut wie möglich zu erhalten. Dabei ist es wichtig, eine Therapie frühzeitig einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden.

Obwohl ein früher Therapiebeginn gefordert ist und für die Behandlung der MS eine Vielzahl von Immuntherapeutika zugelassen ist, stehen Kindern und Jugendlichen wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Durch den Mangel an zugelassenen Alternativen ist eine Therapie der Erkrankung, die sich an den individuellen Krankheitsverlauf der Patientinnen und Patienten und an dem patienteneigenen Risikoprofil orientiert, für junge Patientinnen und Patienten nur bedingt möglich.

DMF stellt für pädiatrische Patienten eine neuartige Therapie für RRMS dar, die aufgrund ihrer etablierten hohen Wirksamkeit, ihres guten Sicherheitsprofils sowie der anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt. Eine orale Gabe von Medikamenten im Vergleich zu einer parenteralen Gabe durch Injektion weist einen spürbaren Vorteil auf, insbesondere bei jüngeren Kindern [14].

DMF ergänzt somit als bewährter Wirkstoff in der adulten RRMS die möglichen oralen Therapieoptionen der pädiatrischen MS. Die zugelassenen Basistherapien IFN und GA werden parenteral verabreicht, was häufig mit Nebenwirkungen an der Applikationsstelle einhergehen kann. Die orale Einnahme wird von den betroffenen Kindern und Eltern bevorzugt und kann die Patientenzufriedenheit und Adhärenz steigern.

Für DMF ergibt sich in der Zusammenfassung der Studie CONNECT ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS.

In der Auswertung zeigten sich für die mITT-Population in den Dimensionen Morbidität und Sicherheit Vorteile für DMF im Vergleich zu IFN β -1a.

Es zeigte sich eine beträchtliche Verlängerung der Zeit bis zum ersten Schub, eine erhebliche Verringerung der jährlichen Schubrate, eine erhebliche Verlängerung der Zeit bis bestätigte 24-Wochen-Behinderungsverbesserung sowie eine erhebliche Verringerung von schweren Nebenwirkungen.

Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF beim Auftreten von AESI. Dieses Ergebnis ist jedoch unter dem Gesichtspunkt zu bewerten, dass es sich hierbei ausschließlich um DMF-spezifische UE, wie Flush oder gastrointestinale Verträglichkeit, handelt und keine für IFN β -1a spezifische UE Berücksichtigung fand. Werden die IFN β -1a-spezifischen UE wie beispielsweise grippeähnliche Erkrankung betrachtet, zeigt sich ein wesentlich höherer Anteil (52 %) unter IFN β -1a- als unter DMF-Therapie (3 %).

Die Ergebnisse dieser randomisierten, kontrollierten Studie mit DMF bei 135 Patienten haben gezeigt, dass die Verabreichung von DMF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS sehr wirksam, sicher und gut verträglich.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für DMF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Netherlands B.V. 2022. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand Mai 2022).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-213 Dimethylfumarat.
3. IGWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022. Allgemeine Methoden, Version 6.1; Stand: 24.01.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Januar 2022, in Kraft getreten am 11. Mai 2022.
5. Gesellschaft für Neuropädiatrie 2021. Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 - Beratungsanforderung 2021-B-213 Dimethylfumarat.
6. European Medicines Agency (EMA) 2022. CHMP extension of indication variation assessment report: Tecfidera.
7. Chitnis, T., Tardieu, M., Amato, M. P., Banwell, B., Bar-Or, A., Ghezzi, A., Kornberg, A., Krupp, L. B., Pohl, D. & Rostasy, K. 2013. International pediatric MS study group clinical trials summit: meeting report. *Neurology*, 80, 1161-8.
8. Reinhardt, K., Weiss, S., Rosenbauer, J., Gärtner, J. & Von Kries, R. 2014. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture—new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *European journal of neurology*, 21, 654-9.
9. Renoux, C., Vukusic, S., Mikaeloff, Y., Edan, G., Clanet, M., Dubois, B., Debouverie, M., Brochet, B., Lebrun-Frenay, C., Pelletier, J., Moreau, T., Lubetzki, C., Vermersch, P., Roullet, E., Magy, L., Tardieu, M., Suissa, S. & Confavreux, C. 2007. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *New England Journal of Medicine*, 356, 2603-13.
10. Waldman, A., Ness, J., Pohl, D., Simone, I. L., Anlar, B., Amato, M. P. & Ghezzi, A. 2016. Pediatric multiple sclerosis. *Clinical features and outcome*, 87, S74-S81.
11. Bigi, S. & Banwell, B. 2012. Pediatric multiple sclerosis. *Journal of child neurology*, 27, 1378-83.

12. Amato, M., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Moidola, L., Falautano, M., De Caro, M., Viterbo, R. & Patti, F. 2010. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*, 75, 1134-40.
13. Karampampa, K., Gustavsson, A., Miltenburger, C., Neidhardt, K. & Lang, M. 2012. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18, 23-7.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (Spinale Muskelatrophie).
15. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).
16. Hemmer, B. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021 (abgerufen am 04.08.2021). Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
17. Blaschek, D. A., Müller-Felber, P. D. W., Heinen, U. D. F. & Huppke, P. D. P. 2017. S1-Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5789/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_TrG.pdf.
19. Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
20. Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W. & Kohlmann, T. 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 14, 58-.
21. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
22. Stark, W. & Gärtner, J. 2019. Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 167, 282-91.

23. Benedict, R. H., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L. & Penner, I. 2012. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*, 12, 1-7.
24. Lanz, M., Hahn, H. K. & Hildebrandt, H. 2007. Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology*, 254 Suppl 2, Ii43-8.
25. Bobholz, J. A. & Rao, S. M. 2003. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current opinion in neurology*, 16, 283-8.
26. Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G. & Amaducci, L. 1995. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of neurology*, 52, 168-72.
27. Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., Patti, F., Vecchio, R., Sorbi, S. & Trojano, M. 2006. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12, 787-93.
28. Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Portaccio, E., Moiola, L., Falautano, M., De Caro, M. F., Lopez, M., Patti, F., Vecchio, R., Pozzilli, C., Bianchi, V., Roscio, M., Comi, G., Trojano, M. & Society, F. t. M. S. S. G. o. t. I. N. 2008. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, 70, 1891-7.
29. Till, C., Ghassemi, R., Aubert-Broche, B., Kerbrat, A., Collins, D., Narayanan, S., Arnold, D., Desrocher, M., Sled, J. & Banwell, B. 2011. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 25, 319.
30. Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M. & Shpritz, B. 1996. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*, 8, 145-53.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6788/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_TrG.pdf.
32. Smerbeck, A. M., Parrish, J., Yeh, E. A., Hoogs, M., Krupp, L. B., Weinstock-Guttman, B. & Benedict, R. H. B. 2011. Regression-Based Pediatric Norms for the Brief Visuospatial Memory Test – Revised and the Symbol Digit Modalities Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 25, 402-12.
33. Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R. & Multiple Sclerosis Outcome Assessments, C. 2017. Validity of the Symbol Digit

- Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23, 721-33.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
 36. Kluger, B. M., Krupp, L. B. & Enoka, R. M. 2013. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80, 409-16.
 37. Manjaly, Z.-M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., Lutterotti, A., Müller, A. & Stephan, K. E. 2019. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90, 642-51.
 38. Khan, F., Amatya, B. & Galea, M. 2014. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 5, 177.
 39. von Bismarck, O., Dankowski, T., Ambrosius, B., Hessler, N., Antony, G., Ziegler, A., Hoshi, M.-M., Aly, L., Luessi, F. & Groppa, S. 2018. Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 5.
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3813/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_BAnz.pdf.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf.

42. Registereintrag_ct-gov 2014. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CONNECT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283853>.
43. Registereintrag_EUCTR 2014. Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002318-11/DE>.
44. Registereintrag_ICTRP 2014. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CONNECT). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283853>.
45. Registereintrag_ICTRP 2014. Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension.
46. Biogen MA Inc. 2021. Clinical Study Report (CSR) 109MS306 (Part 1) Version 1 (08 April 2021) - Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label.
47. Krupp, L. B., Tardieu, M., Amato, M. P., Banwell, B., Chitnis, T., Dale, R. C., Ghezzi, A., Hintzen, R., Kornberg, A. & Pohl, D. 2013. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 1261-7.
48. Lublin, F. D. & Reingold, S. C. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 46, 907-11.
49. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation AVONEX™ 30 Mikrogramm (Stand September 2019).
50. Frahm, N., Peters, M., Bätzing, J., Ellenberger, D., Akmatov, M. K., Haas, J., Rommer, P. S., Stahmann, A., Zettl, U. K. & Holstiege, J. 2021. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. *European journal of neurology*, 28, 3173-6.
51. US Department of Health and Human Services (FDA) 2017. Guidance for industry: E2F development safety update report.
52. CDC 2007. Interpretation of the hepatitis B serology panel. [CDC, 2007; Appendix A].
53. Biogen MA Inc. 2017. Protocol 109MS306 Version 5 (25 July 2017) - Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel-Group, Efficacy

and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	19.04.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"multiple sclerosis"[Mesh]	66024
#2	"multiple sclerosis"[tiab] OR MS [tiab] OR "relapse remitting"[tiab] OR RRMS [tiab] OR "disseminated sclerosis" [tiab] OR "encephalomyelitis disseminata"[tiab]	439615
#3	#1 OR #2	445556
#4	fumarates[Mesh]	5145
#5	fumarate*[tiab]	11418
#6	#4 OR #5	14247
#7	DMF[tiab]	9423
#8	#6 AND #7	756
#9	dimethylfumarat*[tiab] OR "Dimethyl Fumarat*" [tiab] OR tecfidera[tiab] OR BG-12[tiab] OR BG12[tiab] OR "BG 12"[tiab] OR BG-00012[tiab] OR BG00012[tiab] OR "BG 00012"[tiab] OR FAG-201[tiab] OR FAG201[tiab] OR "FAG 201"[tiab]	1555
#10	624-49-7[rn] OR FO2303MNI2[rn]	909
#11	#8 OR #9 OR #10	1694
#12	randomized controlled trial [pt]	566563
#13	controlled clinical trial [pt]	4694
#14	randomized [tiab]	607509
#15	placebo [tiab]	233866
#16	clinical trials as topic [mesh: noexp]	372835
#17	randomly [tiab]	381239
#18	trial [ti]	260501
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1533454
#20	animals [mh] NOT humans [mh]	4994132
#21	#19 NOT #20	1417329
#22	#3 AND #11 AND #21	193

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	19.04.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3865
#2	"multiple sclerosis":ti,ab,kw OR MS:ti,ab,kw OR "relapse remitting":ti,ab,kw OR RRMS:ti,ab,kw OR "disseminated sclerosis":ti,ab,kw OR "encephalomyelitis disseminata":ti,ab,kw	24876
#3	#1 OR #2	24876
#4	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	340

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

#5	"fumarates*":ti,ab,kw	280
#6	#4 OR #5	358
#7	DMF:ti,ab,kw	876
#8	#6 AND #7	45
#9	(dimethylfumarat* OR "Dimethyl Fumarat*" OR tecfidera OR BG-12 OR BG12 OR "BG 12" OR "BG-00012" OR BG00012 OR "BG 00012" OR "FAG-201" OR FAG201 OR "FAG 201"):ti,ab,kw	195
#10	("624-49-7" OR FO2303MNI2):ti,ab,kw	22
#11	#8 OR #9 OR #10	232
#12	#3 AND #11	182

All results	182
Cochrane Reviews	3
Cochrane Protocols	0
Trials	179
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	19.04.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al., 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'Multiple Sclerosis'/exp	167709
#2	'Multiple Sceloris':ti,ab,kw OR 'Relapse remitting' OR 'RRMS':ti,ab,kw OR 'disseminated sclerosis':ti,ab,kw OR 'encephalomyelitis disseminata':ti,ab,kw	12884
#3	#1 OR #2	168493
#4	'fumarates'/exp	5654
#5	fumarates:ti,ab,kw	229
#6	#4 OR #5	5763
#7	DMF:ti,ab,kw	12874
#8	#6 AND #7	137
#9	(DMF OR dimethylfumarat* OR 'Dimethyl Fumarat*' OR tecfidera OR BG-12 OR BG12 OR 'BG 12' OR BG-00012 OR BG00012 OR 'BG 00012' OR FAG-201 OR FAG201 OR 'FAG 201'):ti,ab,kw	14683
#10	(624-49-7 or FO2303MNI2):rn	4609
#11	#8 OR #9 OR #10	16768
#12	#3 AND #11	4391
#13	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	2053768
#14	#12 AND #13	867

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.04.2022
Suchstrategie	Intervention: (DMF OR dimethylfumarate OR "Dimethyl Fumarate" OR tecfidera OR BG-12 OR BG12 OR "BG 12" OR BG-00012 OR BG00012 OR "BG 00012" OR FAG-201 OR FAG201 OR "FAG 201" OR "624-49-7" OR FO2303MNI2) Condition: ("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	51

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.04.2022
Suchstrategie	("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") AND (DMF OR dimethylfumarate OR "Dimethyl Fumarate" OR tecfidera OR BG-12 OR BG12 OR "BG 12" OR BG-00012 OR BG00012 OR "BG 00012" OR FAG-201 OR FAG201 OR "FAG 201" OR "624-49-7" OR FO2303MNI2)
Treffer	42

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	19.04.2022
Suchstrategie	("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing remitting" OR RRMS OR "disseminated sclerosis" OR "encephalomyelitis disseminata") AND (DMF OR dimethylfumarate OR "Dimethyl Fumarate" OR tecfidera OR BG-12 OR BG12 OR "BG 12" OR BG-00012 OR BG00012 OR "BG 00012" OR FAG-201 OR FAG201 OR "FAG 201" OR "624-49-7" OR FO2303MNI2)
Treffer	103

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Author	Titel	Jahr	Ausschlusskriterium
1	Euctr S.E.	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMs)	2014	Duplikat Registersuche [45]
2	Nct	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	Duplikat Registersuche [44]

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	Nct02907177	Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera®)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907177	A1 - Patientenpopulation
2	Nct04260711	Discontinuing Disease-modifying Therapies in Stable Relapsing - Onset Multiple Sclerosis (DOT-MS)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260711	A1 - Patientenpopulation
3	Nct03345940	Fingolimod Versus Dimethylfumarate in Multiple Sclerosis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345940	A1 - Patientenpopulation
4	Nct00168701	Efficacy and Safety of BG00012 in MS	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168701	A1 - Patientenpopulation
5	Nct00451451	Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451451	A1 - Patientenpopulation
6	Nct00420212	Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420212	A1 - Patientenpopulation
7	Nct00835770	BG00012 Monotherapy Safety and Efficacy Extension Study in Multiple Sclerosis (MS)	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835770	A1 - Patientenpopulation
8	Nct00837785	A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 After Single-Day Oral Administration in Subjects With MS	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837785	A1 - Patientenpopulation
9	Nct01156311	BG00012 Phase 2 Combination Study in Participants With Multiple Sclerosis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156311	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
10	Nct01930708	A Study Evaluating the Effectiveness of Tecfidera (Dimethyl Fumarate) on Multiple Sclerosis (MS) Disease Activity and Patient-Reported Outcomes	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930708	A1 - Patientenpopulation
11	Nct01838668	An Efficacy and Safety Study of BG00012 (Dimethyl Fumarate) in Asian Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838668	A1 - Patientenpopulation
12	Nct01873417	Phase 4 Gastrointestinal Tolerability Study of Dimethyl Fumarate in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873417	A1 - Patientenpopulation
13	Nct02579681	Study Assessing Cognition in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Treated With BG00012	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579681	A1 - Patientenpopulation
14	Nct02283853	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283853	eingeschlossen
15	Nct02090413	Phase 4 Study of Effect of Aspirin on Flushing in Dimethyl Fumarate-Treated Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090413	A1 - Patientenpopulation
16	Nct02125604	Gastrointestinal Tolerability Study Of Dimethyl Fumarate In Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis In Germany	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125604	A1 - Patientenpopulation
17	Nct02201849	A Study of ALKS 8700, a Monomethyl Fumarate (MMF) Molecule, in Healthy Adults	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201849	A1 - Patientenpopulation
18	Nct02525874	Effect of BG00012 on Lymphocyte Subsets and Immunoglobulins in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525874	A1 - Patientenpopulation
19	Nct02090348	Study to Evaluate Fatigue in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis When Treated With Dimethyl Fumarate	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090348	A1 - Patientenpopulation
20	Nct02410200	Study of the Effect of BG00012 on MRI Lesions and	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410200	A5 - Studiendesign

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics in Pediatric Subjects With RRMS			
21	Nct02471560	Tecfidera and the Gut Microbiota	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471560	A1 - Patientenpopulation
22	Nct02410278	Study of Montelukast on Gastrointestinal Tolerability in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Receiving Tecfidera	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410278	A1 - Patientenpopulation
23	Nct02343159	Study to Evaluate Whether a Medication Event Monitoring System (MEMS) Can Improve Adherence to Tecfidera Treatment in Multiple Sclerosis Patients	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343159	A1 - Patientenpopulation
24	Nct02097849	Vaccination Response in Tecfidera-Treated Versus Interferon-Treated Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097849	A1 - Patientenpopulation
25	Nct02430532	BG00012 and Delay of Disability Progression in Secondary Progressive Multiple Sclerosis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430532	A1 - Patientenpopulation
26	Nct02428231	Tecfidera Slow-Titration Study	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428231	A1 - Patientenpopulation
27	Nct02555215	Extension Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555215	A1 - Patientenpopulation
28	Nct02428218	Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428218	A3 - Vergleichstherapie
29	Nct03870763	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dimethyl Fumarate (Tecfidera) and Peginterferon Beta-1a (Plegridy) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03870763	A3 - Vergleichstherapie
30	Nct02634307	A Study of ALKS 8700 in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS) EVOLVE-MS-1	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634307	A1 - Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
31	Nct03093324	A Tolerability Study of ALKS 8700 in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) EVOLVE-MS-2	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093324	A1 - Patientenpopulation
32	Nct02472938	Study to Explore the Onset of Efficacy on Magnetic Resonance Disease Activity of BG00012 (Dimethyl Fumarate) in Patients With Relapsing remitting Multiple Sclerosis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472938	A1 - Patientenpopulation
33	Nct02739542	Assessment of Tecfidera® in Radiologically Isolated Syndrome (RIS)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739542	A1 - Patientenpopulation
34	Nct03535298	Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535298	A1 - Patientenpopulation
35	Nct04570670	Comparative Bioavailability of BAFIERTAM™ (Monomethyl Fumarate) and Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) in Healthy Subjects	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570670	A1 - Patientenpopulation
36	Nct04022473	Study to Compare GI Tolerability Following Oral Administration of Bafiertam™ or Tecfidera to Healthy Volunteers	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022473	A1 - Patientenpopulation
37	Nct02675413	Mechanisms of Action of Dimethyl Fumarate (Tecfidera) in Relapsing MS	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675413	A1 - Patientenpopulation
38	Nct02461069	Investigation of the Effect of Dimethyl Fumarate on T Cells in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461069	A1 - Patientenpopulation
39	Nct04788615	Open Label Randomized Multicenter to Assess Efficacy & Tolerability of Ofatumumab 20mg vs. First Line DMT in RMS	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04788615	A1 - Patientenpopulation
40	Nct04792567	Exploring the Immune Response to SARS-CoV-2 modRNA Vaccines in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (AMA-VACC)	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792567	A1 - Patientenpopulation
41	Nct02975349	A Study of Efficacy and Safety of M2951 in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975349	A1 - Patientenpopulation
42	Nct02959658	Dimethyl Fumarate Treatment of Primary Progressive Multiple Sclerosis	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959658	A1 - Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
43	Nct02217982	Pilot Study to Assess Dimethyl Fumarate Related GI Symptom Mitigation	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217982	A1 - Patientenpopulation
44	Nct02901106	Monitoring of Patients Followed for a Multiple Sclerosis and Treated by Dimethyl-fumarate	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02901106	A1 - Patientenpopulation
45	Nct02117050	RESOunD: REbif Satisfaction On Discontinuing Oral Dimethyl Fumarate	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117050	A1 - Patientenpopulation
46	Nct02746744	RItuximab Versus FUmarate in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746744	A1 - Patientenpopulation
47	Nct04821596	Study of the Mechanisms of Action of Cladribine in Multiple Sclerosis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04821596	A1 - Patientenpopulation
48	Nct03500328	Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500328	A1 - Patientenpopulation
49	Nct00273364	Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364	A1 - Patientenpopulation
50	Nct02683863	Pharmacokinetics of DMF and the Effects of DMF on Exploratory Biomarkers	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683863	A1 - Patientenpopulation
51	Nct03092544	Investigating Indirect Mechanism of Neuroprotection of Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) in RRMS and Progressive Patients	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092544	A1 - Patientenpopulation
EUCTR					
1	2014-000728-97	Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis, a double-blinded, randomized, placebo-controlled study	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000728-97	A1 - Patientenpopulation
2	2012-000541-12	Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, add-on, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to placebo in subjects with active relapsing multiple sclerosis who	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000541-12	A1 - Patientenpopulation
3	2017-001294-16	A Phase 3 Study in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001294-16	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
4	2017-004158-40	A Prospective study evaluating the effect of ocrelizumab on brain innate immune Microglial cells Activation in Multiple Sclerosis using PET-MRI with 18F-DPA714	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004158-40	A1 - Patientenpopulation
5	2014-000395-26	A 3-year open-label, exploratory, single arm study to describe long term changes in the visual system of patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) on oral dimethyl fumarate	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000395-26	A1 - Patientenpopulation
6	2004-000663-99	Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000663-99	A1 - Patientenpopulation
7	2013-001422-25	Single country study assessing cognition in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients treated with BG00012	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001422-25	A1 - Patientenpopulation
8	2015-000303-21	A Phase IV, interventional, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to explore the onset of efficacy on Magnetic resonance disease activity of BG00012 (dimethyl fumarate) in	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000303-21	A1 - Patientenpopulation
9	2006-003696-12	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003696-12	A1 - Patientenpopulation
10	2006-003697-10	A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003697-10	A1 - Patientenpopulation
11	2008-004753-14	A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004753-14	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
		Remitting Multiple Sclerosis			
12	2015-001197-18	The effect of Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) on the gut microbiota as a causal factor for GI associated adverse events	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001197-18	A1 - Patientenpopulation
13	2013-001656-35	A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multipl	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001656-35	A1 - Patientenpopulation
14	2013-001486-17	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate Gastrointestinal Tolerability in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Dimethyl Fumarate (TOLERATE)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001486-17	A1 - Patientenpopulation
15	2013-001895-40	A Phase 4, Randomized, Double-Blind Study with a Safety Extension Period to Evaluate the Effect of Aspirin on Flushing Events in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated with Te	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001895-40	A1 - Patientenpopulation
16	2013-002318-11	Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002318-11	eingeschlossen
17	2013-004533-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Scler	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004533-32	A1 - Patientenpopulation
18	2015-001973-42	An Open-Label Study to Assess the Effects of BG00012 on Lymphocyte Subsets in Subjects With Relapsing-Remitting	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001973-42	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
		Multiple Sclerosis		001973-42	
19	2013-001025-53	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate Fatigue in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis During Treatment With Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) Gastro-Resistant Hard Capsule	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001025-53	A1 - Patientenpopulation
20	2014-005624-98	A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study in Pediatric Subjects Ages 10 Through 17 Years to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 for the Treatment of Relapsing-Remitting Forms o	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005624-98	A3 - Vergleichstherapie
21	2014-005003-24	Open-Label, Multicenter, Multiple-Dose Study of the Effect of BG00012 on MRI Lesions and Pharmacokinetics in Pediatric Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Aged 10 to 17 Years	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005003-24	A5 - Studiendesign
22	2014-004562-22	A Multicenter, Treatment-Blind Phase 3b Study to Evaluate Whether 6-Week Up-Titration in Tecfidera® Dose is Effective in Reducing the Incidence of Gastrointestinal Adverse Events in Patients with M	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004562-22	A1 - Patientenpopulation
23	2014-003021-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of BG00012 in Delaying Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003021-18	A1 - Patientenpopulation
24	2015-003282-29	A Multicenter Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003282-29	A5 - Studiendesign
25	2017-001224-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Optional Open-Label Extension in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate the Efficacy and Safety of	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001224-22	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
		BIIB033 as			
26	2018-000516-22	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, 3- Arm, Parallel-Group Study in Pediatric Subjects Aged 10 Through 17 Years to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A3 - Vergleichstherapie
27	2015-004116-38	Rituximab versus FUMerate in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis – RIFUND-MS A randomized phase 3 study comparing Rituximab with Dimethyl Fumarate in early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Ob	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004116-38	A1 - Patientenpopulation
28	2018-000721-31	Rituximab Long-Term DOSE Trial in Multiple Sclerosis – RIDOSE-MS A randomized trial of long-term dosage of rituximab in multiple sclerosis The RIDOSE-MS trial is a multi-centre trial of long-term	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000721-31	A1 - Patientenpopulation
29	2014-000254-11	Role of Endothelial Inflammation in Demyelinating Diseases of the Central Nervous System	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000254-11	A1 - Patientenpopulation
30	2016-000283-41	Dimethyl fumarate treatment of primary progressive multiple sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000283-41	A1 - Patientenpopulation
31	2017-000559-26	A multicentric randomized PRAGmatic trial to compare the effectiveness of fingolimod versus dimethyl-fumarate on patient overall disease experience in relapsing remitting Multiple Sclerosis: novel	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000559-26	A1 - Patientenpopulation
32	2017-001362-25	Randomized autologous hematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab, cladribine or ocrelizumab for patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001362-25	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
33	2014-001081-99	A clinical trial to document safety and radiological disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with autologous CD4+ cells, stimulated and expanded ex vivo by	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001081-99	A1 - Patientenpopulation
34	2016-003587-39	COMBAT-MS (COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis) A prospective long-term cohort study of safety, efficacy and patient's satisfaction of MS disease modulatory treatments in	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003587-39	A1 - Patientenpopulation
35	2017-002634-24	MultipleMS – Multiple-omics approach to accelerate personalised medicine in a prospective cohort of newly diagnosed MS and CIS patients	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002634-24	A1 - Patientenpopulation
36	2016-001448-21	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of M2951 with a Parallel, Open-Label, Active Control Group (Tecfidera), in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis to Evaluate Effic	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001448-21	A1 - Patientenpopulation
37	2012-004165-41	Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004165-41	A1 - Patientenpopulation
38	2019-001341-40	A single-arm, prospective, multicentre, open-label study to evaluate ofatumumab treatment effectiveness and patient-reported outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis transitioning fro	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001341-40	A1 - Patientenpopulation
39	2020-004505-32	An Open-Label, Rater-Blind, Randomized, Multi-Center, Parallel-Arm, Active-Comparator Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Ofatumumab 20mg SC monthly vs. First Line DMT-physician's choi	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004505-32	A1 - Patientenpopulation
40	2020-005752-38	An open-label multicenter study to assess response to SARS-CoV-2 modRNA vaccines in participants with secondary progressive multiple sclerosis	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005752-38	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
		treated with Mayzent (siponimod) (AMA-VACC)			
41	2018-001292-21	Disease modifying therapies withdrawal in inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients older than 50 years	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001292-21	A1 - Patientenpopulation
42	2014-003481-25	A 24-week, multicenter, exploratory, two arm study to assess the effect of Dimethyl fumarate on Immune-Modulatory Action on T cells in patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003481-25	A1 - Patientenpopulation
ICTRP					
1	Nct02907177	Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Placebo in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Who Are Treated With Dimethyl Fumarate (Tecfidera®)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02907177	A1 - Patientenpopulation
2	Euctr2019-001341-40-Cz	An open-label study evaluating ofatumumab treatment effectiveness and PROs in subjects with RMS transitioning from dimethyl fumarate or fingolimod to ofatumumab	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001341-40	A1 - Patientenpopulation
3	Ntr6096	Characterization immunomodulatory effects of Tecfidera: feasibility study	2016	https://trialregister.nl/trial/5908	A1 - Patientenpopulation
4	Nct03345940	Fingolimod Versus Dimethyl-fumarate in Multiple Sclerosis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345940	A1 - Patientenpopulation
5	Nct00837785	A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 After Single-Day Oral Administration in Subjects With MS	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00837785	A1 - Patientenpopulation
6	Nct01156311	BG00012 Phase 2 Combination Study in Participants With Multiple Sclerosis	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01156311	A1 - Patientenpopulation
7	Nct01930708	A Study Evaluating the Effectiveness of Tecfidera (Dimethyl Fumarate) on Multiple Sclerosis (MS) Disease Activity and Patient-Reported Outcomes	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01930708	A1 - Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
8	Nct01911767	Biogen Multiple Sclerosis Pregnancy Exposure Registry	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01911767	A5 - Studiendesign
9	Nct01903291	Effectiveness of DMF and Its Impact on PROs in Suboptimal GA Responders With RMS	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903291	A1 - Patientenpopulation
10	Nct01873417	Phase 4 Gastrointestinal Tolerability Study of Dimethyl Fumarate in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01873417	A1 - Patientenpopulation
11	Nct01838668	An Efficacy and Safety Study of BG00012 (Dimethyl Fumarate) in Asian Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01838668	A1 - Patientenpopulation
12	Nct02323269	Effectiveness of DMF (Dimethyl Fumarate) and Its Impact on PROs (Patient Reported Outcomes) in Treatment-Naive or Suboptimal IFN (Interferon) or GA (Glatiramer Acetate) Responders With RRMS (ImPROve)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02323269	A1 - Patientenpopulation
13	Nct02283853	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02283853	eingeschlossen
14	Nct02159573	Real-world Outcomes on Tecfidera (BG00012, Dimethyl Fumarate) Post-Tysabri (BG00002, Natalizumab)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02159573	A1 - Patientenpopulation
15	Nct02097849	Vaccination Response in Tecfidera-Treated Versus Interferon-Treated Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097849	A1 - Patientenpopulation
16	Nct02090348	Study to Evaluate Fatigue in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis When Treated With Dimethyl Fumarate	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02090348	A1 - Patientenpopulation
17	Nct02047097	Dimethyl Fumarate (DMF) Observational Study	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02047097	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
18	Nct02579681	Study Assessing Cognition in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Treated With BG00012	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02579681	A1 - Patientenpopulation
19	Nct02555215	Extension Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555215	A5 - Studiendesign
20	Nct02519413	Tecfidera Lymphocyte Chart Review	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519413	A1 - Patientenpopulation
21	Nct02525874	Effect of BG00012 on Lymphocyte Subsets and Immunoglobulins in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02525874	A1 - Patientenpopulation
22	Nct02471560	Tecfidera and the Gut Microbiota	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02471560	A1 - Patientenpopulation
23	Nct02472938	Study to Explore the Onset of Efficacy on Magnetic Resonance Disease Activity of BG00012 (Dimethyl Fumarate) in Patients With Relapsing remitting Multiple Sclerosis	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02472938	A1 - Patientenpopulation
24	Nct02428218	Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02428218	A3 - Vergleichstherapie
25	Nct02410278	Study of Montelukast on Gastrointestinal Tolerability in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Receiving Tecfidera	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02410278	A1 - Patientenpopulation
26	Nct02343159	Study to Evaluate Whether a Medication Event Monitoring System (MEMS) Can Improve Adherence to Tecfidera Treatment in Multiple Sclerosis Patients	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343159	A1 - Patientenpopulation
27	Nct02969304	Study of Utilization Patterns of Dimethyl Fumarate in Germany	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02969304	A5 - Studiendesign
28	Nct02776072	Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02776072	A1 - Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
		(RRMS)			
29	Nct03093324	A Tolerability Study of ALKS 8700 in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) EVOLVE-MS-2	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093324	A1 - Patientenpopulation
30	N17944	Effects of dimethyl fumarate (Tecfidera) on white matter integrity and functional brain adaptation and cognition in Multiple Sclerosis	2019	https://trialregister.nl/trial/7944	A1 - Patientenpopulation
31	Nct03870763	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dimethyl Fumarate (Tecfidera) and Peginterferon Beta-1a (Plegridy) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03870763	A3 - Vergleichstherapie
32	Nct04221191	Dimethyl Fumarate (DMF, Tecfidera®) Persistence in RR-MS Patients Included in the French Patient Support Program OroSEP	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221191	A1 - Patientenpopulation
33	Nct04756687	Real World Analysis on Lymphocyte Reconstitution After Lymphopenia in Participants Treated by Tecfidera	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04756687	A1 - Patientenpopulation
34	Nct02686684	Tecfidera Diffusion Tensor Imaging	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02686684	A1 - Patientenpopulation
35	Nct03526224	Teriflunomide Tecfidera LMCE	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526224	A1 - Patientenpopulation
36	Nct02739542	Assessment of Tecfidera® in Radiologically Isolated Syndrome (RIS)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02739542	A1 - Patientenpopulation
37	Irct2019070604411In22	Bioequivalence study of Dimethyl Fumarate 240mg capsule of Nanoalvand Co., IRAN	2021	http://en.irct.ir/trial/57165	A1 - Patientenpopulation
38	Euctr2015-004116-38-Se	A clinical study comparing the effectiveness of two drugs, named Rituximab and Dimethyl Fumarate (Tecfidera®), for the neurological disease Multiple Sclerosis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euctr_act_number:2015-004116-38	A1 - Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
39	Eucr2018-000721-31-Se	A clinical study comparing the effectiveness of two doses of the drug Rituximab during long-term treatment of the neurological disease Multiple Sclerosis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000721-31	A1 - Patientenpopulation
40	Drks00007127	German Tysabri-Data-Register	2014	http://www.drks.de/DRKS00007127	A1 - Patientenpopulation
41	Nct02975349	A Study of Efficacy and Safety of M2951 in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02975349	A1 - Patientenpopulation
42	Nct03284970	Retrospective Study to Determine Effect of Rebif and Tecfidera on Infections and Lymphocytes	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03284970	A1 - Patientenpopulation
43	Nct02099370	Adherence to Treatment With Tecfidera™ in Multiple Sclerosis Patients	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099370	A1 - Patientenpopulation
44	Eucr2014-000395-26-De	Description of changes in that part of the nervous system that is processing visual information over an extended period of time in patients with relapsing remitting multiple sclerosis who take Tecfidera	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000395-26	A1 - Patientenpopulation
45	Eucr2020-005752-38-De	An open-label multicenter study to assess response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in participants with secondary progressive multiple sclerosis treated with Mayzent (siponimod) (AMA-VACC)	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005752-38	A1 - Patientenpopulation
46	Ntr7203	Tecfidera and Fatigue and fatigability in RRMS	2017	https://trialregister.nl/trial/6947	A1 - Patientenpopulation
47	Nct02419638	Comparison of Rebif Compared to Tecfidera on Six-month Outcomes in Patients With Relapsing-remitting MS	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419638	A1 - Patientenpopulation
48	Nct00168701	Efficacy and Safety of BG00012 in MS	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168701	A1 - Patientenpopulation
49	Actrn12607000124437	Safety and Efficacy of BG00012 in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2007	https://anzctr.org.au/ACTRN12607000124437.aspx	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
50	Ctri/2009/091/000088	A clinical trial to determine the efficacy and safety of BG00012 in patients with relapsing remitting multiple sclerosis	2009	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=356	A1 - Patientenpopulation
51	Ctri/2009/091/000117	A clinical trial to determine the efficacy and safety of BG00012 in patients with relapsing remitting multiple sclerosis	2009	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=380	A1 - Patientenpopulation
52	Ctri/2010/091/000288	A dose blind extension clinical trial to determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in patients with relapsing remitting multiple sclerosis	2010	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1495	A3 - Vergleichstherapie
53	Euctr2004-000663-99-Se	Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000663-99	A1 - Patientenpopulation
54	Lbctr2021034775	An Open-label Study Evaluating Ofatumumab Treatment Effectiveness and PROs in Subjects With RMS Transitioning From Dimethyl Fumarate or Fingolimod to Ofatumumab	2022	https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4983	A1 - Patientenpopulation
55	Euctr2017-002634-24-Se	MultipleMS – a study with the aim to accelerate personalised medicine in multiple sclerosis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002634-24	A1 - Patientenpopulation
56	Euctr2016-003587-39-Se	This is a long-term study of the safety, efficacy and patient satisfaction of the drug rituximab in comparison with other immunomodulatory treatments for multiple sclerosis. The study will use a national registry for both retrospective and prospective data retrieval	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003587-39	A1 - Patientenpopulation
57	Jprn-Umin000035784	Observational study of changes in q-space Myelin Map (qMM) imaging in MS patients	2019	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040760	A1 - Patientenpopulation
58	Euctr2016-001448-21-Sk	A Study of Efficacy and Safety of M2951 in Relapsing Multiple Sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001448-21	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
59	Eucr2008-004753-14-Be	Long-Term Safety and Efficacy Study of Oral BG00012 Monotherapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004753-14	A1 - Patientenpopulation
60	Eucr2013-002318-11-Se	Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMs)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002318-11	eingeschlossen
61	Eucr2013-001895-40-Ie	A study to evaluate the effect of aspirin on flushing in patients with RRMS treated with Tecfidera	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001895-40	A1 - Patientenpopulation
62	Eucr2013-001486-17-De	TOLERATE - A Study that evaluates the Gastrointestinal Tolerability of DMF in Multiple Sclerosis Patients	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001486-17	A1 - Patientenpopulation
63	Eucr2014-004562-22-Be	Study to evaluate Whether 6-Week Up-Titration in Tecfidera® Dose is Effective in Reducing the Incidence of Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Multiple Sclerosis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004562-22	A1 - Patientenpopulation
64	Eucr2014-005003-24-Lv	A study of BG00012 on MRI lesions and Pharmacokinetics in children from 10 to less than 18 years old with a type of Multiple Sclerosis called 'Relapsing, Remitting Multiple Sclerosis'	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005003-24	A5 - Studiendesign
65	Eucr2014-003021-18-Se	A safety and efficacy study of BG00012 in slowing the progression of disability in patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003021-18	A1 - Patientenpopulation
66	Eucr2018-000516-22-Ee	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017 for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A3 - Vergleichstherapie
67	Eucr2018-000516-22-Pt	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017 for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A3 - Vergleichstherapie

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
68	Eucr2018-000516-22-Hu	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017 for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22	A3 - Vergleichstherapie
69	Ctri/2021/12/038986	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dimethyl Fumarate (Tecfidera) and Peginterferon Beta-1a (Plegridy) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Pediatric Participants	2021	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=55485	
70	Actrn12619000576123	Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of dimethyl fumarate capsule against the innovator dimethyl fumarate capsule conducted under fasting condition in healthy male and female volunteers	2019	https://anzctr.org.au/ACTRN12619000576123.aspx	A1 - Patientenpopulation
71	Nct04022473	Study to Compare GI Tolerability Following Oral Administration of Bafiertam™ or Tecfidera to Healthy Volunteers	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04022473	A1 - Patientenpopulation
72	Nct04570670	Comparative Bioavailability of BAFIERTAM™ (Monomethyl Fumarate) and Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) in Healthy Subjects	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04570670	A1 - Patientenpopulation
73	Nct04925778	Observational Study in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Switched to Bafiertam® From Dimethyl Fumarate	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04925778	A1 - Patientenpopulation
74	Nct04468165	Effectiveness and Safety of Generic Delayed-Release Dimethyl Fumarate (Sclera® or Marovarex®, Hikma) in Routine Medical Practice in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in MENA Region	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04468165	A1 - Patientenpopulation
75	Eucr2012-000541-12-De	Clinical study to compare the efficacy and safety of ponesimod to placebo in subjects with active relapsing multiple sclerosis who are treated with dimethyl fumarate (Tecfidera®)	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000541-12	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
76	Eucr2006-003696-12-Be		2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003696-12	A1 - Patientenpopulation
77	Eucr2006-003697-10-Be	A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - N/A	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003697-10	A1 - Patientenpopulation
78	Nct02675413	Mechanisms of Action of Dimethyl Fumarate (Tecfidera) in Relapsing MS	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02675413	A1 - Patientenpopulation
79	Nct02461069	Investigation of the Effect of Dimethyl Fumarate on T Cells in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02461069	A1 - Patientenpopulation
80	Drks00008037	A 24-week, multicenter, exploratory, two arm study to assess the effect of Dimethyl fumarate on Immune-Modulatory Action on T cells in patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis (DIMAT-MS)	2015	http://www.drks.de/DRKS00008037	A1 - Patientenpopulation
81	Eucr2014-003481-25-De	Investigation of the effect of Dimethyl fumarate on T cells in patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003481-25	A1 - Patientenpopulation
82	Eucr2015-001197-18-No	The effect of Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) on the gut microbiota as a causal factor for GI associated adverse events	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001197-18	A1 - Patientenpopulation
83	Nct02823951	Patient Real-world Clinical, Neurological, Tolerability, and Safety Outcomes for Tecfidera® and Rebif®	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823951	A1 - Patientenpopulation
84	Nct04353492	An Open-label Study Evaluating Ofatumumab Treatment Effectiveness and PROs in Subjects With RMS Transitioning From Dimethyl Fumarate or Fingolimod to Ofatumumab	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04353492	A1 - Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
85	Euctr2018-001292-21-Fr	Disease modifying therapies withdrawal in inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients older than 50 years	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001292-21	A1 - Patientenpopulation
86	Nct02959658	Dimethyl Fumarate Treatment of Primary Progressive Multiple Sclerosis	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959658	A1 - Patientenpopulation
87	Nct01945359	Pilot Study to Assess Disease Stability in a Natalizumab to Dimethyl Fumarate Crossover Design	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945359	A1 - Patientenpopulation
88	Nct02217982	Pilot Study to Assess Dimethyl Fumarate Related GI Symptom Mitigation	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02217982	A1 - Patientenpopulation
89	Nct02901106	Monitoring of Patients Followed for a Multiple Sclerosis and Treated by Dimethyl-fumarate	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02901106	A1 - Patientenpopulation
90	Euctr2013-001422-25-It	Study to be conducted only in Italy to evaluate the effect of the treatment with BG00012 on cognitive function in patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001422-25	A1 - Patientenpopulation
91	Euctr2015-000303-21-It	Experimental clinical trial regarding relapsing-remitting Multiple Sclerosis newly diagnosed patients, not yet treated for the evaluation of the onset, the efficacy and speed of action of the treatment with BG00012	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000303-21	A1 - Patientenpopulation
92	Irct20190121042439n1	The reduction in the number of attacks in multiple sclerosis patients	2019	http://en.irct.ir/trial/36976	A1 - Patientenpopulation
93	Euctr2016-000283-41-Dk	Treatment with dimethyl fumarate in patients with primary progressive multiple sclerosis	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000283-41	A1 - Patientenpopulation
94	Nct02117050	RESOUNd: REBif Satisfaction On Discontinuing Oral Dimethyl Fumarate	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02117050	A1 - Patientenpopulation
95	Nct02736279	Impact of Tecfidera on Gut Microbiota	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736279	A1 - Patientenpopulation

#	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
96	Nct03101735	Study to Assess Resource Utilization and Quality of Life of Patients With RRMS Treated With Tecfidera in Greece	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101735	A1 - Patientenpopulation
97	Nct02746744	Rituximab Versus FUMarate in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02746744	A1 - Patientenpopulation
98	Nct03133403	Hematopoietic Stem Cell Therapy for Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133403	A1 - Patientenpopulation
99	Nct00273364	Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00273364	A1 - Patientenpopulation
100	Nct02644083	Tecfidera and MRI for Brain Energy in MS	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02644083	A1 - Patientenpopulation
101	Nct02218879	Restoring Glutathione Synthesis With Tecfidera: An in Vivo H-MRS Single-Arm Study at 7T in Patients With RR MS	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02218879	A1 - Patientenpopulation
102	Nct03092544	Investigating Indirect Mechanism of Neuroprotection of Tecfidera® (Dimethyl Fumarate) in RRMS and Progressive Patients	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03092544	A1 - Patientenpopulation
103	Nct02683863	Pharmacokinetics of DMF and the Effects of DMF on Exploratory Biomarkers	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02683863	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONNECT (109MS306)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Hauptziel (Teil 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von DMF in pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RRMS im Vergleich zu einer krankheitsmodifizierten Behandlung. • Beurteilung der Gesundheitsergebnisse und die Entwicklung der Behinderung. <p>Primärziel (Teil 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Langzeitsicherheit von Patientinnen und Patienten, welche Woche 96 in Teil 1 beendet haben. <p>Sekundärziel (Teil 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Langzeitfolgen bei MS von DMF in Patientinnen und Patienten, welche Woche 96 in Teil 1 beendet haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich bei der Studie CONNECT (109MS306) um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie (Teil 1) mit einer optionalen offenen Langzeiterweiterung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit (Teil 2) von Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahre mit RRMS.</p> <p>Geeignete Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMF, oral, 240 mg BID • IFN β-1a, IM, 30 μg einmal wöchentlich <p>randomisiert. Die Randomisierung wurde danach stratifiziert, ob der Patient / die Patientin in den 4 Wochen vor Studienbeginn eine Behandlung mit IFN β-1a oder Glatirameracetat erhalten hat und in Übereinstimmung mit den folgenden Altersgruppen (für den primären Endpunkt) war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 bis < 13 Jahre: mindestens 10 auswertbare Patientinnen und Patienten • 13 bis < 15 Jahre: mindestens 20 auswertbare Patientinnen und Patienten • 15 bis < 18 Jahre: mindestens 60 auswertbare Patientinnen und Patienten <p>Ziel waren mindestens 100 auswertbare Patientinnen und Patienten, wovon mindestens 30 auswertbare Patienten männlich sein mussten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Während Teil 1 der Studie wurden 4 globale Anpassungen des Protokolls umgesetzt.</p> <p>Unter Version 1 und unter Version 2 wurden keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Änderungen für Version 1 und Version 2 werden entsprechend nicht dargestellt.</p> <p>Version 3 (16.01.2015):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Beobachtung der Lymphozytenzahl und erhöhte Abbruchkriterien wurden für Patientinnen und Patienten mit einer Lymphozytenzahl < 500/mm³ hinzugefügt • Eine erhöhte Beobachtung der Lymphozytenzahl wurde für Patientinnen und Patienten hinzugefügt, die die Behandlung abgeschlossen, zwischenzeitlich unterbrochen oder aus jeglichem Grund dauerhaft unterbrochen haben und eine Lymphozytenzahl < untere Normwertgrenze (Lower Limit of Normal [LLN]) hatten. • Die Bedingung, dass Patientinnen und Patienten eine fettreiche Mahlzeit 30 Minuten vor Gabe von DMF einnehmen mussten, wurde gestrichen. • Das Einschlusskriterium (#6) wurde überarbeitet, um Patientinnen und Patienten einzuschließen, die mindestens 2 Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Tag 1 hatten, anstelle von Patientinnen und Patienten, die nur mindestens 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Tag 1 hatten. • Das Ausschlusskriterium (#4) wurde überarbeitet, um Patientinnen und Patienten auszuschließen, die eine spezifische Arzneimittelüberempfindlichkeit gegenüber DMF oder Fumarsäure-Estern haben. • Ausschlusskriterium (#12) wurde überarbeitet, um Patientinnen und Patienten mit einem Protein/Kreatin-Verhältnis > 0,2 mg (von der Morgenprobe) auszuschließen, dies stellt klar, dass gutartige Proteinurie keine Ausschlusskriterium ist. <p>Version 4 (08.02.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Langzeit-Extensionsstudie (Teil 2) wurde hinzugefügt. • Die Follow-up-Periode wurde von 24 Wochen auf 48 Wochen für Patientinnen und Patienten verlängert, die die Behandlung abgeschlossen, zwischenzeitlich unterbrochen oder aus jeglichem Grund dauerhaft unterbrochen haben und eine Lymphozytenzahl < LLN hatten. • Die folgenden Untersuchungen wurden hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gd-verstärkte Gehirn-MRT bei Schüben ○ Röntgen der linken Hand und des Handgelenks, um das Knochenalter zu bestimmen. ○ Schwangerschaftsurintest ○ Endokrine Tests ○ BVMT-R-Scores ○ SDMT-Scores ○ Fragen zur schulischen Entwicklung • BVMT-R-Scores, SDMT-Scores und Fragen zur schulischen Entwicklung (School Progression Query) in Woche 48 und Woche 96 wurden als explorative Endpunkte in Teil 1 hinzugefügt. • Vitamin D- und Parathormon-Untersuchungen wurden entfernt. • Es wurde spezifiziert, dass Tests auf LH und FSH sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patientinnen und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass die Untersuchungen des Tanner-Status, endokriner Parameter und des Knochenalters eingestellt wurden, sobald der Patient / die Patientin ein Knochenalter von ≥ 16 Jahren erreichte oder der Patient / die Patientin Post-Menarche wurde. • Einschlusskriterium (#4) der Definition von RRMS wurde gemäß der aktuellen Konsensus-Definition für pädiatrische RRMS überarbeitet. • Ausschlusskriterium (#12) wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass die Bestimmung des Proteins/Kreatin-Verhältnis (von der Morgenprobe) der Untersuchung von Proteinurie dient und, um den Zeitraum klarzustellen, in dem die Bestimmung durchgeführt wird. • Ausschlusskriterium (#17) wurde aktualisiert, um den Zeitraum zwischen einer vorherigen immunmodulatorischen und Tag 1 zu verkürzen und, um IFN α von der Liste an unzulässigen vorherigen Medikamenten zu entfernen. • In Übereinstimmung mit anderen DMF-Protokollen wurde Tabelle 10 (Lymphozytenzahl-Kriterium, welches einen permanenten Abbruch der Behandlung mit DMF erfordert) überarbeitet, um die Überwachung von Patientinnen und Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< LLN$ klarzustellen. • In Übereinstimmung mit anderen pädiatrischen Studienprotokollen wurde klargestellt, dass eine Hospitalisierung aufgrund lokaler Bedingungen bezüglich der Verabreichung der Studienbehandlung nicht als SUE gewertet wird. <p>Version 5 (25.07.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PK- und PD-Substudien inklusive aller Endpunkte wurden entfernt. • Die geplante Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 10 bis < 13 Jahre wurde von mindestens 20 auswertbaren Patientinnen und Patienten auf 10 auswertbare Patientinnen und Patienten reduziert. • Die geplante minimal Anzahl an prä-pubertären Patientinnen und Patienten wurde entfernt. • Die Voraussetzung für einer Washout-Phase bei IFN β-1a oder Glatirameracetat wurde entfernt. • Die Randomisierung wurde danach stratifiziert, ob der Patient / die Patientin in den 4 Wochen vor Studienbeginn eine Behandlung mit IFN β-1a oder Glatirameracetat erhalten hat. • In Tabelle 1 (Studienaktivitäten – Teil 1) wurde klargestellt, dass die Anamnese den Pubertätsstatus beim Ausbruch der Erkrankung beinhaltet. • Es wurde klargestellt, dass endokrine Tests, Hand- und Handgelenk-Röntgenaufnahmen sowie Informationen bezüglich des Tanner-Status bei weiblichen Patientinnen zu Baseline erhoben wird, die Prä-Menarche sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass nur dann eine Urinzytologie zum Ende der Studie/Vorzeitiger Ausstieg/Sicherheit Follow-Up-Visite durchgeführt werden musste, wenn zum Zeitpunkt der Visite Hämaturie beobachtet wurde. • Es wurde klargestellt, dass die Lymphozyten Follow-Up-Visite auf Patientinnen und Patienten zutrifft, die mit DMF behandelt wurden. Weitere Details, einschließlich Zeitablauf und Fortsetzung des Follow-Up in Teil 2, wurden hinzugefügt. Es wurde außerdem hinzugefügt, dass die Lymphozytenzahl alle 4 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit einer Lymphozytenzahl < LLN bestimmt werden muss. • Es wurde klargestellt, dass die Sicherheit-Follow-Up-Visite verpflichtend für Patientinnen und Patienten ist, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben. • Es wurden Änderungen bei der Beschreibung der Bewertung von Schüben durchgeführt, um den Zeitablauf und personelle Zuständigkeit bei ungeplanten Bewertungen und zugehörigen Untersuchungen von Schüben, klarzustellen. • Ausschlusskriterium (#4) wurde erweitert, um eine Arzneimittelüberempfindlichkeit gegenüber IFN β-1a einzuschließen.
4	Probanden und Probandinnen / Patienten und Patientinnen	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden und Probandinnen / Patientinnen und Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit der Eltern, gesetzlichen Vertreter und/oder des Patienten / der Patientin den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen sowie eine datierte und unterschriebene Einverständniserklärung zu geben. 2. Männliche und weibliche Patientinnen und Patienten in einem Alter von 10 bis < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder Zustimmung. 3. Ein Körpergewicht von ≥ 30 kg. 4. Diagnose von RRMS gemäß der IPMSSG-Kriterien für pädiatrische MS (Krupp 2013; Konsensus Definition von pädiatrischer RRMS) [47]. 5. Ambulant mit einem EDSS-Wert zwischen 0 und einschließlich 5,5 sein. 6. Mindestens eine der folgenden drei Konditionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag 1. Zusätzlich zeigt ein vorheriges Gehirn-MRT Läsionen in Übereinstimmung mit MS oder ○ Mindestens 2 Schübe innerhalb der letzten 24 Monate vor Tag 1. Zusätzlich zeigt ein vorheriges Gehirn-MRT Läsionen in Übereinstimmung mit MS oder ○ Evidenz von Gd-verstärkten Läsionen im Gehirn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf einem MRT, welches innerhalb der letzten 6 Wochen vor Tag 1 durchgeführt wurde.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Neurologisch stabil, ohne Anzeichen eines Schubes innerhalb von 50 Tagen vor Tag 1 und keiner Evidenz einer Therapie mit Kortikosteroiden innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1. 8. Patientinnen und Patienten im gebärfähigen Alter, die sexuell aktiv sind, müssen einer effektiven Form der Empfängnisverhütung während der Dauer der Studie sowie innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1, zustimmen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primärprogressive, sekundärprogressive oder progressiv schubförmige MS (definiert nach [48]). Diese Konditionen setzen eine durchgängige klinische Verschlechterung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten voraus. Patientinnen und Patienten mit diesen Konditionen haben möglicherweise auch überlagerte Schübe, ihnen fehlen jedoch die klinisch stabilen oder klinisch verbessernden Phasen von schubförmig remittierenden Patientinnen und Patienten. 2. Erkrankungen, die eine MS nachahmen, wie demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Akute disseminierte Enzephalomyelitis), systemische Autoimmunerkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom; Lupus erythematoses), metabolische Erkrankungen (z. B. Dystrophien) und Infektionserkrankungen. 3. Vorgeschichte von prämaligen oder malignen Erkrankungen. Patientinnen und Patienten mit Basaliomen, welche vor dem Screening vollständig entfernt wurden, bleiben geeignet. 4. Vorgeschichte von schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen oder einer bekannten Arzneimittelüberempfindlichkeit gegenüber DMF, Fumarestern oder IFN β-1a. 5. Vorgeschichte von abnormalen Laborergebnissen, die auf signifikante endokrinologische, hämatologische, hepatische, immunologische, metabolische, urologische, renale und/oder jegliche andere schwerwiegende Erkrankung hinweisen, die einer Teilnahme an einer klinischen Studie entgegenstehen. 6. Vorgeschichte von klinisch signifikanten kardiovaskulären, pulmonalen, GI, dermatologischen, wachstumsbezogenen, entwicklungsbezogenen, psychiatrischen (einschließlich Depression), neurologischen (andere als MS) und/oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen, die einer Teilnahme an einer klinischen Studie entgegenstehen. 7. Vorgeschichte von HIV. 8. Vorgeschichte von Drogen oder Alkoholmissbrauch (gemäß der Definition des Prüfarztes / der Prüfarztin) innerhalb von 2 Jahren vor Tag 1. 9. Ein MS-Schub, welcher innerhalb von 50 Tagen vor Tag 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgetreten ist und / oder der Patient / die Patientin hat sich von einem Schub vor Tag 1 noch nicht erholt.</p> <p>10. Vorgeschichte oder ein positiver Test zum Zeitpunkt des Screenings auf Hepatitis C Antikörper oder Hepatitis B Virus (definiert als positiv auf HBsAg oder HBcAb). Patientinnen und Patienten, welche entweder aufgrund einer vorherigen Impfung (definiert als negativ HBsAg, positive HBsAb und negative HBcAb) oder einer überstandenen Infektion (definiert als negativ HBsAg, positiv HBsAb und positiv HBcAb) immun gegen Hepatitis B sind, sind für die Studie geeignet (Definitionen basieren auf der Interpretation des CDC des Serologie Ausschusses für Hepatitis B) [52].</p> <p>11. Jegliche der folgende abnormale Bluttests zum Zeitpunkt des Screenings:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT, AST oder GGT $\geq 2 \times$ ULN ○ Leukozyten $< 3500 /\text{mm}^3$ ○ Eosinophile $> 0,7 \times 10^3 /\mu\text{L}$ oder $> 0,7 \text{ G/L}$ ○ Absolute Lymphozytenzahl $< \text{LLN}$ <p>12. Proteinurie (1+ oder größer) zum Zeitpunkt des Screenings, bestätigt durch eine Protein/Kreatinin-Ratio (Morgenurin) $> 0,2 \text{ mg/mg}$ etwa 2 Wochen später. Anmerkung: Eine gutartige Proteinurie ist kein Ausschlussgrund.</p> <p>oder</p> <p>Jegliche der folgenden zusätzlichen abnormalen Urintests zum Zeitpunkt des Screenings bestätigt durch eine zweite Urinanalyse etwa 2 Wochen später:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämaturie unbekannter Ätiologie ○ Glykosurie unbekannter Ätiologie <p>Anmerkung: Wenn ein Patient / eine Patientin einen positiven Test zum Zeitpunkt des Screenings aufweist und die Ätiologie bekannt ist (z. B. über Menstruations- oder einer Harnwegsinfektion im Falle einer Hämaturie oder durch die kürzliche Verwendung von Steroiden oder durch erhöhte Serumglukose im Fall einer Glykosurie), dann ist kein zweiter Test erforderlich.</p> <p><i>Behandlungsvorgeschichte</i></p> <p>13. Jegliche vorherige Behandlung mit Fumaderm[®] oder DMF.</p> <p>14. Vorherige Behandlung mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständiger lymphoider Bestrahlung ○ Cladribin ○ T-Zell oder T-Zell Rezeptor Impfung ○ jeglichen therapeutischen monoklonalen Antikörpern mit Ausnahme von Rituximab (siehe Ausschlusskriterium [#15] oder Natalizumab (siehe Ausschlusskriterium [#16]). <p>15. Vorherige Behandlung innerhalb von 12 Monate vor Tag 1 mit:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Mitoxantron ○ Cyclophosphamid ○ Rituximab <p>16. Vorherige Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1 mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fingolimod ○ Teriflunomid ○ Natalizumab ○ Cyclosporin ○ Azathioprin ○ Methotrexat ○ Mycophenolat-Mofetil ○ Laquinimod ○ IV Immunglobulin ○ Plasmapherese oder Zytapherese <p>17. Vorherige Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Steroide (IV oder orale Kortikosteroid Behandlung, einschließlich Wirkstoffe die möglicherweise über den kortikosteroiden Weg wirken [z. B. niedrig dosiertes Naltrexon]). ○ 4-Aminopyredin oder ähnliche Produkte (mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten mit stabiler Dosis an Fampridin (kontrolliert abgegeben für 3 Monate). <p>18. Aktuelle Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder jegliche anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 6 Monat vor Tag 1.</p> <p><i>Sonstiges</i></p> <p>19. Weibliche Patientinnen, die planen während der Studie schwanger zu werden oder planen zu Stillen oder die schwanger oder stillend sind.</p> <p>20. Nicht in der Lage, die Anforderungen der Studie umzusetzen.</p> <p>21. Andere nicht weiter spezifizierte Gründe, die nach Ermessen des Prüfarztes / der Prüfarztin oder Biogen, den Patienten / die Patientin für die Studie ungeeignet machen.</p> <p>22. Patientinnen und Patienten, für die ein MRT kontraindiziert ist, z. B. die einen Schrittmacher oder andere implantierte metallene Geräte haben oder allergisch gegenüber Gd sind oder eine Nierenschwäche haben oder eine Klaustrophobie aufweisen, die nicht medizinisch gehandhabt werden kann.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Ein DSMB (Data Safety Monitoring Board) wird den Fortschritt der Studie, Zwischenanalysen der Sicherheit sowie die Sicherheit des Patienten / der Patientin während der Teilnahme an der Studie überwachen.</p> <p>Die Studie wurde an 63 Studienzentren durchgeführt, von denen 44 Studienzentren Patientinnen und Patienten rekrutierten.</p> <p>Studienzentren befinden sich in Belgien, Bulgarien, Kanada, den Vereinigten Staaten von Amerika, Tschechien, Dänemark,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Kuwait, Polen, Serbien, Spanien, Schweden, Türkei und im Vereinigten Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>DMF</u></p> <p>DMF wird oral eingenommen. Patientinnen und Patienten nehmen 1 Kapsel oral mit einer Dosis von 120 mg BID die ersten 7 Tage ein und nachfolgend 2 Kapseln oral mit einer Dosis von 240 mg BID.</p> <p>Patientinnen und Patienten werden angewiesen jede Kapsel DMF im Ganzen und unzerkaut einzunehmen. Die Kapsel und ihr Inhalt dürfen nicht zerstoßen, geteilt, aufgelöst, ausgesaugt oder zerkaugt werden, da die enterale Beschichtung der Mikrotabletten unerwünschte Effekte auf den Magen vorbeugt. Wenn es nicht möglich sein sollte, die Tablette im Ganzen einzunehmen, so kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt unmittelbar vor dem Verzehr mit der Mahlzeit vermischt werden.</p> <p>Das Studienstandortpersonal sollte sich an die Hinweise zur Handhabung und Medikamentengabe im Studienreferenzhandbuch bezüglich spezifischer Anweisungen in der Handhabung, Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung des Studienmedikaments wenden.</p> <p><u>Interferon β-1a (IFN β-1a)</u></p> <p>IFN β-1a wird selbst (oder durch einen Erfüllungsgehilfen / eine Einfüllungsgehilfin) verabreicht. Patientinnen und Patienten (oder durch einen Erfüllungsgehilfen / eine Einfüllungsgehilfin) verabreichen sich IFN β-1a einmal wöchentlich, beginnend mit Tag 1. Die Dosis von IFN β-1a wird über die ersten 4 Wochen der Studiendauer titriert, hierfür wird das AvostartgripTM Titrationskit verwendet. IFN β-1a startet mit einer Dosierung von 7,5 μg und die Dosierung wird jede Woche für 3 Wochen um 7,5 μg erhöht, bis die empfohlene Dosis von 30 μg erreicht ist. Dies dient der Reduktion der Inzidenz und Schwere von grippeartigen Symptomen, die auftreten können, wenn IFN β-1a mit einer Dosierung von 30 μg initiiert wird. Anmerkung: Nach Ermessen des behandelnden Neurologen / der behandelnden Neurologin sind möglicherweise Dosistitrationen nicht notwendig. Nach Titration wird IFN β-1a einmal wöchentlich mittels IM-Injektion gemäß der lokalen Fachinformation verabreicht.</p> <p>Sämtliche Trainingsprozeduren für die vorgefüllten Avonex-Spritzen und Avonex Pens (IFN β-1a) sind im Studienreferenzhandbuch beschrieben.</p> <p>Eine Dosis IFN β-1a darf innerhalb von 2 Tagen der geplanten Dosis verabreicht werden. Wenn der Patient / die Patientin nicht in der Lage ist, die Dosis innerhalb dieser 2 Tage zu nehmen, darf diese Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis wie geplant verabreicht werden. Eine Dosis darf nicht verdoppelt werden, um eine verpasste Dosis auszugleichen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil von Patientinnen und Patienten, welche frei von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>neuen oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 96 sind.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an neuen oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 24 (sekundärer Hauptendpunkt) und 96. • Anteil von Patientinnen und Patienten, welche frei von neuen oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 24 und 48 sind. • Anteil an Patientinnen und Patienten, welche frei sind von neuer MRT-Aktivität (z. B. frei von Gd-verstärkten und frei von neuen oder neu vergrößerten T2 MRT-Läsionen im Gehirn-MRT-Scan) in Woche 24, 48 und 96. • Zeit bis zum ersten Schub. • Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Schub bis zu Woche 96. • ARR in Woche 48 und 96. • Inzidenz von UEs und SUEs, einschließlich prospektiven Follow-Up von Flush, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe. • Vitalzeichen, EKG und Veränderungen in klinischen Laborparametern, einschließlich der Leberfunktion, Nierenfunktion, hämatologischen und Koagulationsparametern. • Fatigue gemessen am multidimensionalen PedsQL™ Fatigue Skalenwert. • QoL gemessen am PedsQL™ • Veränderung zu Baseline bis Woche 96 im EDSS-Score. <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an neuen oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 48 und 72. • Anteil von Patientinnen und Patienten, welche frei von neuen oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 72 sind. • Anteil an Patientinnen und Patienten, welche frei sind von neuer MRT-Aktivität (z. B. frei von Gd-verstärkten und frei von neuen oder neu vergrößerten T2 MRT-Läsionen im Gehirn-MRT-Scan) in Woche 72. • Anzahl neuer T1-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 24, 48, 72 und 96. • Anzahl neuer Gd-verstärkter Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 24, 48, 72 und 96. • Zeit bis zur Behinderungsprogression in Woche 96 gemessen an einem Anstieg um mindestens 1 Punkt auf der EDSS, bei einem Baseline EDSS von $\geq 1,0$, der mindestens 12 Wochen konstant blieb oder einem Anstieg um mindestens 1,5 Punkte auf der EDSS, bei einem Baseline EDSS-Wert von 0, der mindestens 12 Wochen konstant blieb.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • BVMT-R-Scores (zur Beurteilung des Lernens und Erinnerns) und SDMT-Scores (zur Beurteilung der Verarbeitungsgeschwindigkeit) sowie Rückfragen zur schulischen Entwicklung in Woche 48 und 96.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Da für die Auswertung des primären Endpunkts deskriptive Statistik und keine kontinuierliche verwendet wurde, wurden die im SAP beschriebenen zusammenfassenden Statistiken (z. B. MW, SD und Median) nicht erstellt. • Der SAP legt fest, dass pädiatrische Diagnosekriterien (Krupp-Kriterien) zusammengefasst werden. Diese Zusammenfassung wurde jedoch nicht erstellt, da festgestellt wurde, dass der in der Studie verwendete Krupp eCRF falsch war. • Der SAP gab an, dass die Analysen für die Verwendung von IFN β-1a oder Glatirameracetat in den 4 Wochen vor der Randomisierung adjustiert werden. Dieser Stratifizierungsfaktor wurde jedoch in Protokoll Version 5 eingeführt und die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nahmen bereits an der Studie teil, als diese Protokollversion implementiert wurde. Daher ließ sich diese Information zur Vorbehandlung nicht bei der Randomisierung erfragen. Wenn MS-Vorbehandlungsgeschichte und Randomisierungsdaten verwendet werden, um eine frühere IFN β-1a- oder Glatirameracetat-Therapie in den 4 Wochen vor der Randomisierung zu identifizieren, erfüllen nur 4 Patientinnen und Patienten das Kriterium, sodass der Stratifizierungsfaktor in den endgültigen Analysen nicht als Kovariate verwendet wurde. • Folgende, nicht im SAP enthaltene Outputs wurden generiert <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusammenfassung und Auflistung der Protokollabweichungen aufgrund von COVID-19 ○ Eine logistische Regressionsanalyse des primären Endpunkts in der ITT-Population mit Erhebungen in Woche 96 ○ Eine Auflistung krankheitsmodifizierender Therapien ○ Zusammenfassungen klinisch relevanter Anomalien der Vitalfunktionen bei Teilnehmern unter 13 Jahren oder 13 Jahren und älter
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie ist nicht für den primären Endpunkt von Teil 1 gepowert. Die Fallzahl basiert primär auf der Durchführbarkeit mit dem Ziel mindestens 50 evaluierbare Patientinnen und Patienten zu Woche 96 in Teil 1 pro Behandlungsgruppe zu erreichen.</p> <p>Basierend auf einer geschätzten Drop-Out-Rate von etwa 30 % über 2 Jahre müssten insgesamt 142 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, um mindestens 100 evaluierbare Patientinnen und Patienten (50 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsgruppe) nach 2 Jahren zu haben.</p> <p>Unter Berücksichtigung des primären Endpunkts von Teil 1, wenn</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Anteil an Patientinnen und Patienten, welche frei von neuen oder neu vergrößerter T2 hyperintenser Läsionen etwa 25 % ist, beträgt die Breite des 95 %-KI etwa 0,24. Wenn der Anteil um die 40 % liegt, so beträgt die Breite des 95 %-KI etwa 0,28.</p> <p>Diese Fallzahl ergibt eine statistische Power von ungefähr 82 % für den sekundären Hauptendpunkt von Teil 1 (Anzahl von neuen oder neu vergrößerten T2 hyperintenser Läsionen in Woche 24). Diese Annahmen basieren auf historischen Daten des Behandlungseffektes von IFN β-1a und DMF auf die Anzahl an neuen oder neu vergrößerten T2 hyperintenser Läsionen gegenüber Placebo.</p> <p>Es wird angenommen, dass der MW (SD) bei 3,5 (6,3) und 1,22 (2,92) für die Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2 hyperintenser Läsionen in Woche 24 für IFN β-1a bzw. DMF beträgt (eine Reduktion um 65 % gegenüber der IFN β-1a Behandlungsgruppe). In Woche 24 wird eine Drop-Out-Rate von 10 % erwartet, was in 63 evaluierbaren Patientinnen und Patienten resultiert. Basierend auf dieser Annahme hat die Studie eine Power von 82 %, um einen Unterschied zwischen IFN β-1a und DMF zu detektieren. Diese Power-Kalkulation basiert auf einer negativen binomialen Simulation.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Teil 1 wurde planmäßig mit Abschluss von Teil 1 am 12.11.2020 analysiert (Datums des CSR: 08.04.2021).</p> <p>Für Teil 1 dieser Studie wurden keine Interimanalysen durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Die Patientinnen und Patienten wurden nach Abschluss aller Beurteilungen zu Baseline und nach Bestätigung der Eignung gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Prüfarzt / die Prüfarztin zu Baseline (Baseline-Visite, Tag 1) randomisiert. Kein Patient / keine Patientin beginnt die Behandlung vor Randomisierung und Zuteilung einer einzigartigen Identifikationsnummer. Jede Identifikationsnummer, die zugewiesen wurde, wird nicht nochmal verwendet, selbst, wenn der Patient / die Patientin keine Behandlung erhält.</p> <p>Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMF, oral, 240 mg BID • IFN β-1a, IM, 30 μg einmal wöchentlich <p>randomisiert.</p>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde ein Interaktives Voice/Web-Response-System (IXRS) verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde danach stratifiziert, ob der Patient / die Patientin in den 4 Wochen vor Studienbeginn eine Behandlung mit IFN β-1a oder Glatirameracetat erhalten hat und in Übereinstimmung mit den folgenden Altersgruppen ist (für den primären Endpunkt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 bis < 13 Jahre: mindestens 10 auswertbare Patientinnen und Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 13 bis < 15 Jahre: mindestens 20 auswertbare Patientinnen und Patienten • 15 bis < 18 Jahre: mindestens 60 auswertbare Patientinnen und Patienten
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet, war	<p>Die Patientinnen und Patienten wurden nach Abschluss aller Beurteilungen zu Baseline und nach Bestätigung der Eignung gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Prüfarzt / die Prüfarztin zu Baseline (Baseline-Visite, Tag 1) randomisiert. Kein Patient / keine Patientin beginnt die Behandlung vor Randomisierung und Zuteilung einer einzigartigen Identifikationsnummer. Jede Identifikationsnummer, die zugewiesen wurde, wird nicht nochmal verwendet, selbst wenn der Patient / die Patientin keine Behandlung erhält.</p> <p><u>DMF:</u></p> <p>DMF wird in Form von Kapseln bereitgestellt. Für die DMF-Behandlungsgruppe werden Medikamentenbeutel vorbereitet, um eine korrekte Verteilung der entsprechenden Behandlung an den Patienten / die Patientin zu gewährleisten. Die Verteilung der Medikamentenbeutel erfolgt über das IXRS.</p> <p><u>Interferon β-1a (IFN β-1a):</u></p> <p>IFN β-1a wird als flüssig vorgefüllte Spritze (Luer Lock) oder Autoinjektor (z. B. Avonex Pen[®]; in Ländern, in denen dieser zugelassen ist) zur Selbst- (oder durch einen Erfüllungsgehilfen / eine Erfüllungsgehilfin) Verabreichung bereitgestellt. Für die ersten 4 Wochen der Behandlung steht zusätzlich das Avostartgrip[™] Titrationskit zur Verfügung.</p> <p>Es erfolgte keine Verblindung, da es sich um eine offene Studie handelt.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden und Probandinnen / Patientinnen und Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden und Probandinnen / Patientinnen und Patienten den Gruppen zu?	Es wurde ein IXRS verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden und Probandinnen / Patientinnen und Patienten / oder b)	<p>a) nein</p> <p>b) nein</p> <p>c) teilweise</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>MRT-Wirksamkeitsanalysen:</p> <p>Zur Analyse der Wirksamkeit von DMF werden folgenden MRT-Tests / -Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue oder neu vergrößerte T2-hyperintense Läsionen • Gesamt Gd-verstärkte Läsionen • Neue T1-hypointense Läsionen <p>Die MRTs werden an ein unabhängiges, verblindetes, zentrales MRT-Zentrum geschickt.</p> <p>EDSS:</p> <p>Für die Erhebung des EDSS wurde der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin oder ein/e zertifizierte/r EDSS-Bewerter/in eingesetzt.</p> <p>Der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin ist gegenüber der Behandlung und den UEs, Begleitmedikation, Laborwerten, MRT-Scandaten und jeglichen weiteren Daten verblindet, die das Potential besitzen, die Behandlungszuweisung aufzudecken. Der / die untersuchende und der / die behandelnde Neurologe / Neurologin sind nicht austauschbar, auch nicht für unterschiedliche Patientinnen und Patienten.</p> <p>Der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin darf den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin über neue Befunde aus der Untersuchung unterrichten, da diese wichtig für die Routinebehandlung des Patienten / der Patientin (z. B. des medizinischen Managements von Schüben) sein können.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Es handelt sich um eine offene Studie.</p> <p><u>DMF:</u></p> <p>DMF liegt als enteral beschichtete Mikrotabletten in Gelatine kapseln (blau und weiß) vor. Jede Kapsel beinhaltet 120 mg DMF.</p> <p><u>Interferon β-1a:</u></p> <p>IFN β-1a liegt als flüssig vorbefüllte Spritze (Luer Lock) oder Autoinjektor (z. B. Avonex Pen[®]; in Ländern, in denen dieser zugelassen ist) vor. Die Spritzen aus Glas sind für den einmaligen Gebrauch. Die Flüssigkeit ist klar.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>primäre Endpunkt-Analyse:</p> <p><u>Anteil von Patientinnen und Patienten, welche frei von neuen oder neu vergrößerten T2-hyperintenseren Läsionen in Woche 96 sind.</u></p> <p>Der primäre Endpunkt wurde deskriptiv dargestellt (mit 95%-KI geschätzt mit Clopper-Pearson Methodik) sowie mittels einer logistischen Regression (adjustiert nach Alters-Gruppe, T2-Volumen zu Baseline, Geschlecht, Baseline EDSS, Anzahl der Schübe in dem Jahr vor Studieneintritt) als Sensitivitätsanalyse berechnet. Odds Ratio, mit dem p-Wert berechnet mittels Likelihood Ratio Test, wurde ebenfalls aufgeführt. Eine zusätzliche Analyse, basierend auf dem Tanner Status beim Screening, wurde durchgeführt.</p> <p>Die primäre Analyse des primären Endpunkts basierte auf der Completers Population. Die Sensitivitätsanalyse des primären</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>sekundäre Endpunkt-Analysen:</p> <p><u>Anzahl an neuen oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen in Gehirn-MRT-Scans in Woche 24 und 96.</u></p> <p>Sekundäre Endpunkte deskriptiv als auch mittels negativer binomialer Regression (adjustiert nach Alters-Gruppe, Anzahl der T2-Läsionen zu Baseline) und einen Mittelwertvergleich zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse wird basierend auf der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse stellte die Anzahl an neuen oder neu vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen nach Woche 96 relativ zu Baseline mittels einer negativen binomialen Regression zwischen den Behandlungsgruppen unter der Berücksichtigung der Anzahl der neuen oder neu vergrößerter T2 Läsionen bei der letzten vor Woche 96 dar. Logarithmische Transformation des letzten, der vier angesetzten, Scans wurde als „offset“-Variable inkludiert. Das Modell wurde adjustiert nach Volumen der T2-hyperintenseren Läsionen zu Baseline und Alters-Gruppe. Ergebnisse des Modells wurden exponiert, um die Anzahl der Läsionen zurück zu transformieren. Zusätzlich wurde eine vergleichbare Analyse für die alternative Medikation durchgeführt.</p> <p><u>Anteil von Patientinnen und Patienten, welche frei von neuen oder neu vergrößerten T2-hyperintenser Läsionen in Woche 24 und 48 sind.</u></p> <p>Deskriptive Statistiken wurde für die Behandlungsgruppen dargestellt. Zusätzlich wurde eine logistische Regression durchgeführt, adjustiert nach Alters-Gruppe, T2-Volumen zu Baseline, Geschlecht, Baseline EDSS, Anzahl der Schübe in dem Jahr vor Studieneintritt.</p> <p><u>Anteil an Patientinnen und Patienten, welche frei sind von neuer MRT-Aktivität (z. B. frei von Gd-verstärkten und frei von neuen oder neu vergrößerten T2 MRT-Läsionen im Gehirn-MRT-Scan) in Woche 24, 48 und 96:</u></p> <p>Der Anteil an Patientinnen und Patienten, welche frei sind von neuer MRT-Aktivität mit genauen KI (geschätzt mit der Clopper-Pearson-Methode) wird für beide Behandlungsarme dargestellt. Zusätzlich wird eine logistische Regression, adjustiert nach der Anzahl an Gd-verstärkten Läsionen, Volumen der T2-Läsionen zu Baseline und Altersgruppen, durchgeführt.</p> <p><u>Zeit bis zum ersten Schub:</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Schub und der geschätzte Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Schub wird basierend auf der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Patienten ohne Schub wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. Die Zeit bis zum ersten Schub wurde ebenfalls mit einem Cox-Proportional Hazard-Modell, adjustiert nach Schubrate zu Baseline, EDSS-Score zu Baseline und Alters-Gruppe,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>analysiert.</p> <p><u>Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Schub bis zu Woche 96:</u> Der Anteil an schubfreien Patientinnen und Patienten bis Woche 96 wird zusammengefasst. Zusätzlich wurde für die ITT-Population der geschätzte Anteil an schubfreien Patientinnen und Patienten bis Woche 96 mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p><u>ARR in Woche 48 und 96:</u> Die ARR wird berechnet als Gesamtanzahl der Schübe während der Studie dividiert durch die Patientenjahre. Adjustierte ARR, berechnet mit einem negativen binomialen Regressionsmodell war adjustiert nach Schubrate zu Baseline, EDSS-Score zu Baseline und Altersgruppe. Zusätzlich wurde ein Rate Ratio dargestellt.</p> <p><u>Fatigue gemessen am multidimensionalen PedsQL™ Fatigue Skalenwert und QoL gemessen am PedsQL™:</u> Für jede Behandlungsgruppe wird eine zusammenfassende Statistik für jede Visite für beide Skalen dargestellt. Zusätzlich wurden diese Skalen mittels einer ANCOVA, adjustiert nach dem Score zu Baseline und Alters-Gruppe, analysiert. Ergebnisse wurden sowohl für befragte Kinder als auch Eltern dargelegt.</p> <p><u>Veränderung zu Baseline bis Woche 96 im EDSS-Score:</u> Für jede Behandlungsgruppe wird eine zusammenfassende Statistik für die Veränderung zu Baseline in Woche 96 für den EDSS-Score für jede Visite dargestellt. Individuelle Funktionale Skalen-Werte, Ambulatorische Skalen-Werte als auch EDSS-Werte wurden für alle Patienten gelistet.</p> <p><u>Explorative Endpunkt-Analysen:</u> Diese Analysen wurden mit der gleichen Methodik, wie für die Sekundärendpunkte beschrieben, dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl von neuen oder neu vergrößerter T2 hyperintenser Läsionen in Gehirn MRT-Scans in Woche 48 und 72 - Anteil von Patientinnen und Patienten, welche frei von neuen oder neu vergrößerter T2 hyperintenser Läsionen in Gehirn MRT-Scans in 72 sind - Anteil an Patientinnen und Patienten, welche frei sind von neuer MRT-Aktivität (z. B. frei von Gd-verstärkten und frei von neuen oder neu vergrößerten T2 MRT-Läsionen im Gehirn MRT-Scan) in Woche 72 - Anzahl an neuen oder neu vergrößerter T1 hyperintenser Läsionen in Gehirn MRT-Scans in Woche 24, 48, 72, und 96 - Anzahl Gd-vergrößerter Läsionen in Gehirn MRT-Scans in Woche 24, 48, 72, und 96 <p>Zusätzlich wurde der letzte Endpunkt mit einem ordinalen logistischem Regressionsmodell geschätzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Zeit bis zur Behinderungsprogression zu Woche 96:</u></p> <p>Die Behinderungsprogression wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline-Wert $\geq 1,0$ Punkte: Anstieg des EDSS-Scores um mindestens 1,0 Punkte (über 12 Wochen anhaltend) oder - Baseline-Wert 0 Punkte: Anstieg des EDSS-Scores um mindestens 1,5 Punkte (über 12 Wochen anhaltend). <p>Zeit bis zur Behinderungsprogression zu Woche 96 und geschätzter Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Behinderungsprogression zu Woche 96 wurde mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und mit der Cox-Regression, adjustiert nach EDSS-Baseline, Alters-Gruppe analysiert. Personen ohne Behinderungsprogression wurden zur letzten EDSS-Visite oder erstem Tag der alternativen Medikation zensiert.</p> <p><u>BVMT-R-Werte, SDMT-Werte und schulischer Erfolg Fragebogen zu Woche 48 und 96:</u></p> <p>Für BVMT-R und SDMT wurden deskriptive Statistiken dargestellt und eine Veränderung zu Baseline beschrieben. Bei der schulischen Umfrage wurden nur Anteile deskriptiv dargestellt.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Sekundäre Sicherheitsendpunkte wurde folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorkommen von UEs und SUEs, inklusive prospektiven Follow-up Aufkommen von Flush, Nausea, Abdominalen Schmerzen und Diarrhoe - Vitalzeichen, EKGs und Änderungen in klinischen Laborparametern, inklusive Leberfunktion, Nierenfunktion, Hämatologie und Koagulationsparameter <p>Die Sicherheits-Population umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Alle zusammenfassenden Darstellungen der UEs sind relevant für behandlungsbedürftige UEs. Diese UEs sind definiert als UEs, die aufkamen oder sich verschlimmerten nach dem Studienbeginn (erste Dosierung). Analysen umfassen auch die Follow-up Periode. Das Auftreten von UEs wurde sowohl auf übergeordneter Ebene als auch nach Schweregrad und nach ihrem Zusammenhang mit der Behandlung mittels Häufigkeits-Tabellen dargestellt. Häufigkeits-Tabellen wurden sowohl nach der SOC als nach zugehörigen PT aufgeschlüsselt. In speziellen Fällen wurden auch High-Level Group Term- und High-Level Term-Ebene dargestellt. Deskriptive Zusammenfassung der häufig vorkommenden UEs (PT in mindestens 5% der Population pro Behandlungsarm) wurde für beide Behandlungsarme dargestellt.</p> <p>Das Vorkommen von UEs nach SOC und PT wurde folgendermaßen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitintervall (e.g. 12-Wochen). UEs nach SOC oder PT, wurde für ein bestimmtes Zeitintervall einmalig gezählt, falls UEs SOC oder PT in einem anderem Zeitintervall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>lagen, konnten diese mehrmals gezählt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - SUEs - UE, die zum vorzeitigem Therapieabbruch führten - UEs, die zum Therapieabbruch während der Studie führten - AESIs (Flush und verwandte Symptome, Gastrointestinale Toleranz (Nausea, abdominaler Schmerz, Diarrhea, etc.), Infektionen (einschließlich potenziell opportunistischen Infektionen), Ischämische kardiovaskuläre Erkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, bösartige Tumoren, Lymphopenia und Leukopenie). <p>Wenn Personen mehrmals ein UE während der Studie aufwiesen, wurde das UE mit höchstem Schweregrad bei mehreren Schweregraden innerhalb der SOC und PT gezählt.</p> <p><u>Abnormale klinische Laborparameter:</u></p> <p>Verschiebung von Norm-Baseline zu jeglicher Visite post-Baseline hoher/niedriger Status für alle hämatologischen und Blutparameter sowie Verschiebung von Norm-Baseline zu hoch/positivem Status für Urinanalysen wurden dargestellt. Zusätzlich wurde die Verschiebung vom Baseline-Wert zum schlechtesten Post-Baseline-Wert innerhalb klinisch relevanter Kategorien dargestellt (e.g., \leq ULN, > 1 bis $< 3 \times$ ULN, ≥ 3 bis $5 \times$ ULN, > 5 bis $10 \times$ ULN, > 10 bis $20 \times$ ULN, $> 20 \times$ ULN, etc.). Für hämatologische Parameter galten folgende Kategorien (e.g., $< 3.0 \times 10^9/L$ und $\geq 16 \times 10^9/L$ für WBC und $< 0.8 \times 10^9/L$, $< 0.5 \times 10^9/L$, und $> 12 \times 10^9/L$ für Lymphozyten). Für qualitative Urinanalyse-Parameter galten folgende Kategorien: e.g., normal/negativ, spur, 1+, 2+, 3+, etc. Zusammenfassende Statistiken und Veränderung zu Baseline wurden zu jeder Visite für beide Behandlungsarme berichtet. Labordaten zu Baseline zu jeder Visite, inklusive bei vorzeitigem Studienabbruch, wurden ebenfalls zusammengefasst. Für bestimmte Parameter wurden Grafiken für die Mittelwerte oder die Veränderung zu Baseline präsentiert (u.a. Eosinophile, Lymphozyten, Neutrophile, Leberfunktion-Tests). Die Anzahl und der Anteil der Studienpersonen, die die Behandlung in Teil 1 abgeschlossen haben (und nicht in Part fortgesetzt) oder die Behandlung komplett abgebrochen haben und einen Lymphozyten-Wert $< LLN$ aufwiesen, wurden für beide Studienarme und über die beiden Studienarme dargestellt. Zeit bis zur Erholung (Lymphozyten-Anzahl $\geq LLN$) wurde ebenfalls zusammengefasst dargestellt.</p> <p><u>Radiologische Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>Radiologische Parameter (u.a., Gd-vergrößerten Hirn-MRT für Schübe) wurden anhand der deskriptiven Statistiken oder anhand der Anzahl und des Anteils für die Behandlungsarme dargestellt.</p> <p><u>Vitalzeichen:</u></p> <p>Der Fokus der Untersuchung von Vitalzeichen wird auf klinischen relevanten Abnormalitäten basieren. Die Anzahl und der Anteil der Patienten und Patientinnen mit klinisch relevanten post-Baseline Abnormalitäten wurden dargestellt. Zusammenfassende Statistiken</p>

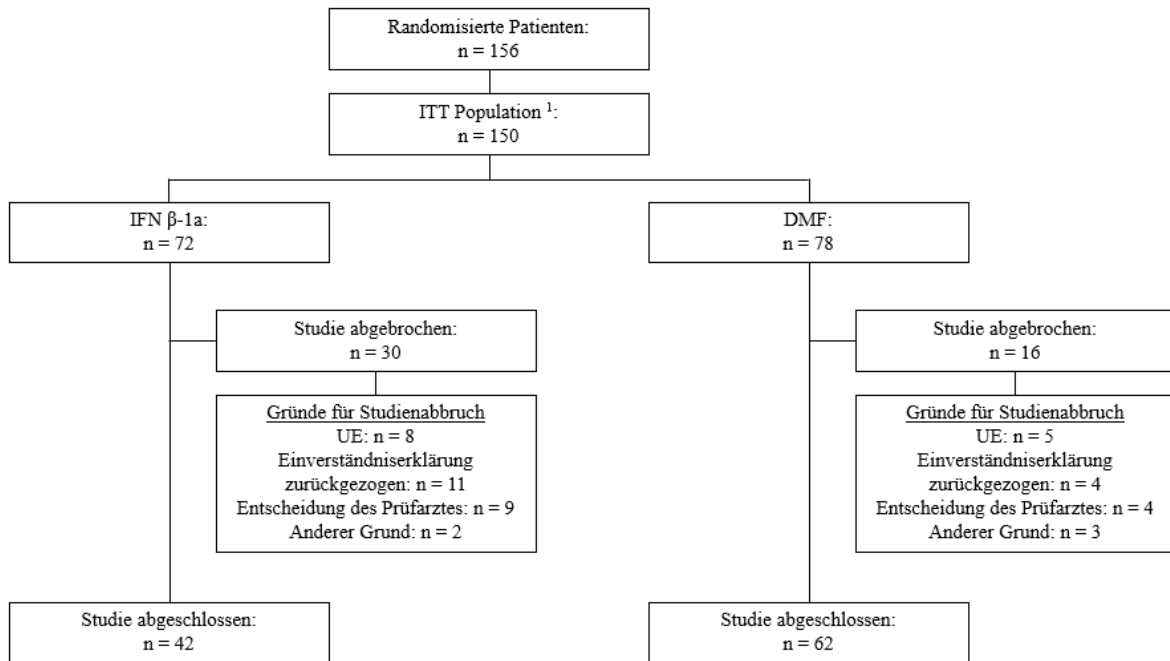
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für gegenwärtige Werte und Veränderung zu Baseline wurde ebenfalls präsentiert. The EKG-Analyse wurde zusammenfassend für jede Visite dargestellt, und eingeordnet in: normal, abnormal-kein UE, abnormal-UE. Gewicht und Größe wurden zu jeder Visite erhoben und zusammengefasst in deskriptiver Statistik für Absolut-Werte und Veränderung zu Baseline.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Populationen:</p> <p><u>ITT-Population:</u> Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p><u>Completers Population:</u> Patientinnen und Patienten der ITT-Population, welche Woche 96 der Studie abgeschlossen haben und MRT-Daten für Woche 96 haben.</p> <p><u>Sicherheits-Population:</u> Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe im Anschluss an die Tabelle (Abbildung 4-43).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Es wurden 156 Patientinnen und Patienten randomisiert (IFN β-1a: 77; DMF: 79).</p> <p>b) Insgesamt erhielten 150 Patientinnen und Patienten (IFN β-1a: 72; DMF: 78) mindestens eine Dosis des Studienpräparats (ITT-Population)</p> <p>c) Es wurden 150 Patientinnen und Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt.</p> <p>Insgesamt haben 104 Patientinnen und Patienten (IFN β-1a: 42 [58 %]; DMF: 62 [79 %]) Teil 1 der Studie abgeschlossen.</p> <p>Insgesamt haben 103 Patientinnen und Patienten (69 %) die Behandlung in Teil 1 abgeschlossen (IFN β-1a: 42 [58 %]; DMF: 61 [78 %]).</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt brachen 46 Patientinnen und Patienten (DMF: 16; IFN β-1a: 30) die Studie aus jeglichen Gründen ab.</p> <p><u>DMF (Gründe für Studienabbruch):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 5 • Einverständniserklärung zurückgezogen: n = 4 • Entscheidung des Prüfarztes / der Prüfarztin: n = 4 • Anderer Grund: n = 3 <p><u>IFN β-1a (Gründe für Studienabbruch):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n = 8 • Einverständniserklärung zurückgezogen: n = 11 • Entscheidung des Prüfarztes / der Prüfarztin: n = 9 • Anderer Grund: n = 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und Probandinnen / Patientinnen der Nachbeobachtung	Erster Patient / erste Patientin behandelt: 28.08.2014 Ende der Studie (Teil 1): 12.11.2020 Datum des Studienberichts: 08.04.2021 Voraussichtliches Ende (Teil 2): 08.09.2025
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Teil 1: abgeschlossen Teil 2: laufend

a: nach CONSORT 2010.

AESI: Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ARR: Annualized Relapse Rate; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: *Bis In Die* (zweimal täglich); BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COVID-19: coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung 2019); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CSR: Clinical study report;; DMF: Dimethylfumarat; DSMB: Data Safety Monitoring Board; eCRF: electronic Case Report Form; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EKG: Elektrokardiogramm; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; Gd: Gadolinium; GI: Gastrointestinal; HBcAb: Hepatitis B Core Antibody (Hepatitis B Kern-Antikörper); HBsAb: Hepatitis B Surface Antibody (Hepatitis B Oberflächenantikörper); HBsAg: Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis B Oberflächenantigen); HIV: Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immunschwäche-Virus); IFN: Interferon; IPMSSG: International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group; ITT: Intent-to-treat; i. v.: intravenös; IXRS: Interaktives Voice/Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; LH: Luteinisierendes Hormon; LLN: Lower Limit of Normal; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Merkmal; PD: Pharmakodynamik; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; PK: Pharmakokinetik; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QoL: Quality of Life (Lebensqualität); RRMS: Relapse Remitting Multiple Sclerosis; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; WBC: White blood cell (weiße Blutkörperchen)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



¹ Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben

Abbildung 4-43: Patientenfluss Studie CONNECT (106MS306)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONNECT

Studie: CONNECT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 109MS306 - Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension [53]	A
Studienbericht 109MS306 - Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open Label Extension [46]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT (109MS306) um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie (Teil 1) mit einer optionalen offenen Langzeiterweiterung zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit (Teil 2) von Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahre mit RRMS. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird nur Teil 1 der Studie berücksichtigt und hinsichtlich der Verzerrungsaspekte beurteilt.

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Voice/Web-Response-System (IXRS) generiert.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Abschluss aller Beurteilungen zu Baseline und nach Bestätigung der Eignung gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Prüfarzt / die Prüfarztin zu Baseline (Baseline-Visite, Tag 1) randomisiert. Keine Patientinnen und Patienten begannen die Behandlung vor Randomisierung und Zuteilung einer einzigartigen

Identifikationsnummer. Jede Identifikationsnummer, die zugewiesen wurde, wird nicht nochmal verwendet, selbst, wenn der Patient /die Patientin keine Behandlung erhält.

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszuweisungen wurden zentral durch ein Interaktives Voice/Web-Response-System (IXRS) generiert.

A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei Teil 1 der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte, parallele Studie zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit von DMF bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (10 – 18 Jahre) mit RRMS. Obwohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen nicht verblindet waren, wurden die Wirksamkeitsanalysen mittels MRIs durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales MRI-Zentrum beurteilt. Für die Erhebung des EDSS wurde der untersuchende Neurologe /die untersuchende Neurologin oder ein/e zertifizierte/r EDSS-Bewerter/in eingesetzt. Der untersuchende Neurologe /die untersuchende Neurologin ist gegenüber den UEs, Begleitmedikation, Laborwerten, MRI-Scandaten und jeglichen weiteren Daten verblindet, die das Potential besitzen die Behandlungszuweisung aufzudecken. Somit ist es gewährleistet, dass die fehlende Verblindung der Studie zu keiner Verzerrung der Studienergebnisse führt.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei Teil 1 der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte, parallele Studie zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit von DMF bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (10 – 18 Jahre) mit RRMS. Obwohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen nicht verblindet waren, wurden die Wirksamkeitsanalysen mittels MRIs durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales MRI-Zentrum beurteilt. Für die Erhebung des EDSS wurde der untersuchende Neurologe /die untersuchende Neurologin oder ein/e zertifizierte/r EDSS-Bewerter/in eingesetzt. Der untersuchende Neurologe /die untersuchende Neurologin ist gegenüber den UEs, Begleitmedikation, Laborwerten, MRI-Scandaten und jeglichen weiteren Daten verblindet, die das Potential besitzen die Behandlungszuweisung aufzudecken. Somit ist es gewährleistet, dass die fehlende Verblindung der Studie zu keiner Verzerrung der Studienergebnisse führt.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um eine offene, randomisierte, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Studie. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips lag in Form der Auswertungen innerhalb der Sicherheitspopulation vor. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

A, B

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Todesfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren, trotz des offenen Studiendesigns ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

A, B

Endpunkt: Krankheitsschübe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome und neue objektive neurologische Befunde wurden nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin gestellt.

Diese sollten mit der Bewertung eines begutachtenden Neurologen / eine begutachtende Neurologin übereinstimmen. Ein Schub sollte durch eine Untersuchung des untersuchenden Neurologen / der untersuchenden Neurologin bestätigt werden.

Aus diesem Grund ist trotz des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

A, B

Endpunkt: Behinderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Erhebung des EDSS wurde der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin oder ein/e zertifizierte/r EDSS-Bewerter/in eingesetzt. Aus diesem Grund ist trotz des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

A, B

Endpunkt: BVMT-R**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bearbeitung des BVMT R wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung des BVMT R durch den Patienten / die Patientin selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.

A, B

Endpunkt: SDMT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bearbeitung des SDMT wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung des SDMT durch den Patienten / die Patientin selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.

A, B

Endpunkt: PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bearbeitung der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung der PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale durch den Patienten / die Patientin bzw. dessen / deren Eltern selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.
A, B

Endpunkt: PedsQL™ Quality of Life Scale

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bearbeitung der PedsQL™ Quality of Life Scale wird möglicherweise von subjektiven Einflussfaktoren verzerrt, da die Bearbeitung der PedsQL™ Quality of Life Scale durch den Patienten / die Patientin selbst erfolgt. Daher ist von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt auszugehen.

A, B

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, randomisierte Studie. Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen waren nicht verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die im Dossier dargestellten Analysen wurde die definierte Sicherheitspopulation verwendet, die alle Patienten zwischen 13 und 18 Jahren einschließt, die DMF erhalten haben.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung führen können, identifiziert werden.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der untersuchende Neurologe / die untersuchende Neurologin ist gegenüber den UEs, Begleitmedikation, Laborwerten, MRI-Scandaten und jeglichen weiteren Daten verblindet, die das Potential besitzen die Behandlungszuweisung aufzudecken. Der untersuchende und der behandelnde Neurologe / die

untersuchende Neurologin sind nicht austauschbar, auch nicht für unterschiedliche Patientinnen und Patienten.

Die Erfassung der Sicherheitsdaten ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren, trotz des offenen Studiendesigns ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

A, B

Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.