

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

Ublituximab (Briumvi®)

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger
Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert
durch klinischen Befund oder Bildgebung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	38
Abkürzungsverzeichnis	54
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	59
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	60
4.2 Methodik	73
4.2.1 Fragestellung.....	73
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	74
4.2.3 Informationsbeschaffung	76
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	77
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	78
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	79
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	80
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	81
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	82
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	82
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	82
4.2.5.2.1 Teilpopulationen.....	83
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	84
4.2.5.2.3 Endpunkte	85
4.2.5.2.3.1 Mortalität	85
4.2.5.2.3.2 Morbidität	85
4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	90
4.2.5.2.3.4 Sicherheit und Verträglichkeit	92
4.2.5.2.4 Statistische Auswertung.....	93
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	94
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	96
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	96
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	98
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	101
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	101
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	103
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	105
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	107
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	108
4.3.1.2.1.1	Studiendesign	116
4.3.1.2.1.2	Studienmedikation.....	117
4.3.1.2.1.3	Patientenfluss und Analysepopulationen.....	117
4.3.1.2.1.4	Teilpopulationen	118
4.3.1.2.1.5	Charakteristika der Studienpopulationen.....	118
4.3.1.2.1.6	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	118
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	119
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	120
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Todesfälle	124
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Krankheitsschübe	128
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Behinderung.....	132
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Fatigue mittels Fatigue Impact Scale (FIS).....	162
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Kognitive Dysfunktion mittels Symbol Digit Modalities Test (SDMT).....	178
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	184
4.3.1.3.1.7	Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse (UE)..	258
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	306
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen aus den Einzelstudien – ULTIMATE I.....	346
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen aus den Einzelstudien – ULTIMATE II	365
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen aus der gepoolten Analyse	393
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	435
4.3.2	Weitere Unterlagen	435
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	435
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	435
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	436
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	436
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	436
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	439
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	439
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	439
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	439
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	440
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	441
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	441
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	442
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	442
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	442
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	443
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	443
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	444

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	444
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	445
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	445
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	445
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	445
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	446
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	456
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	456
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	456
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	456
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	457
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	457
4.6	Referenzliste	458
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		465
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		468
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		470
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		471
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		481
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		501
Anhang 4-G : Verlaufswerte und MMRM-Analysen zu skalenbasierten Endpunkten.....		524
Anhang 4-H : UE, SUE und UE nach Schweregrad nach SOC/PT		680
Anhang 4-I : Ergebnisse der Subgruppenanalysen		723
Anhang 4-J : MedDRA SOC/PT (MedDRA Version 23.0), die den UE von besonderem Interesse zugrunde liegen		1436
Anhang 4-K : Zusatzanalysen zu Unerwünschten Ereignissen		1457
Anhang 4-L : Erkrankungsbezogene Ereignisse (MedDRA Preferred Terms)		1485
Anhang 4-M : Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT.....		1486

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A1	61
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A2	62
Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilanwendungsgebiet A1).....	65
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A1	75
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A2	76
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-13: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie).....	112
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika)	114
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts <i>Todesfälle</i>	124
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Todesfälle</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Todesfälle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	125

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Todesfälle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	126
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts <i>Krankheitsschübe</i>	128
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	129
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	131
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts <i>24W-CDP</i>	132
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	133
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	136
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts <i>24W-CDI</i>	138
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	139
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	142
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts <i>MSFC (Responderanalysen)</i>	144
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalysen)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	145
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	148
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	158
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	160
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts <i>FIS (Responderanalysen)</i>	162
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalysen)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	163

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	165
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	175
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	176
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts <i>SDMT (Responderanalysen)</i>	178
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalysen)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	179
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	180
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	182
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	183
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts <i>MSQoL-54 (Responderanalysen)</i>	184
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalysen)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	185
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	191
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	230
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	234
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts <i>SF-36 (Responderanalysen)</i>	238
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalysen)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	239
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	243
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalysen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	253
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	256
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i>	258

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien) ..	260
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)	261
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	295
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	297
Tabelle 4-70: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	308
Tabelle 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II und alle Effektmodifikatoren ..	327
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I)	346
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)	347
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I)	348
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)	349
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I)	350
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren (ULTIMATE I)	351
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)	352
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)	353
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I) ...	354
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)	355

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I).....	356
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)	357
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der sozialen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)	358
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der Allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I).....	359
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der Allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I)	360
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung in der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ULTIMATE I)	361
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> – <i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I) ...	362
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)</i> – <i>Zytopenien (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I)	363
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)</i> – <i>Schwerwiegende Infektionen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)	364
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)	365
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)	366
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)	367
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II).....	368

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE II)	369
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)	370
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II).....	371
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II).....	372
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)	373
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)	374
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE II)	375
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II).....	376
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Subskala Schmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)	377
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE II).....	378
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)	379
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE II).....	380
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE II).....	381

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II) ..	382
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verschlechterung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)	383
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4) – Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE II)	384
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)	385
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)	386
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ULTIMATE II)	387
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)	388
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – Schwere unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)	389
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE II)	390
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE II)	391
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE II)	392
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	393
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I und II)	394
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II)	395

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	396
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II)	397
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II).....	398
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II)	399
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II)	400
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II).....	401
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II).....	402
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	403
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II).....	404
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region</i> (ULTIMATE I und II)	405
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie</i> (ULTIMATE I und II)	406
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II)	407
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	408
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II).....	409

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II).....	410
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der Subskala Energie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II).....	411
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der Physischen Rolleneinschränkung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II)	412
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der Physischen Rolleneinschränkung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II).....	413
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der sozialen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	414
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II).....	415
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 5)</i> – <i>Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	416
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 5)</i> – <i>Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II)	417
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4)</i> – <i>Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II)	418
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4)</i> – <i>Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	419
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6)</i> – <i>Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	420
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6)</i> – <i>Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ULTIMATE I und II)	421
Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> <i>(Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> – <i>Nicht schwere UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	422
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> <i>(Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> – <i>SUE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II).....	423

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten</i>) – <i>SUE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I und II)	424
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten</i>) – <i>SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	425
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten</i>) – <i>SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I und II)	426
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Zytopenien (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II).....	427
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Abstammung (ULTIMATE I und II)	428
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II).....	429
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Abstammung (ULTIMATE I und II)	430
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II).....	431
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Schwerwiegende Infektionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II).....	432
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	433
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)	434
Tabelle 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	436
Tabelle 4-162: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	437

Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	437
Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	437
Tabelle 4-165: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	438
Tabelle 4-166: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	440
Tabelle 4-167: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	441
Tabelle 4-168: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	441
Tabelle 4-169: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	441
Tabelle 4-170: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	444
Tabelle 4-171: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	444
Tabelle 4-172: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilanwendungsgebiet A1).....	448
Tabelle 4-173: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	456
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	482
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II.....	502
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	524
Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	533
Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	539
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	544
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	545
Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	552
Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	558
Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	562
Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	563

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	565
Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	567
Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	569
Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	570
Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)	596
Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	619
Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	632
Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	636
Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien).....	653
Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	668
Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (MMRM-Analyse)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	677
Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).....	681
Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).....	685
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).....	686
Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	690
Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	691
Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	696

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	697
Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	702
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)	703
Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	706
Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	712
Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	713
Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	719
Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	720
Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	724
Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	742
Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	759
Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	761
Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	765
Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	767
Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	772
Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	775

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	778
Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	780
Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	783
Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	786
Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im T25FW</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	789
Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im T25FW</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	792
Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	795
Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	798
Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	801
Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	803
Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	806
Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	809
Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im T25FW</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	812
Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im T25FW</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	815

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	818
Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	821
Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	824
Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	827
Tabelle 4-236: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	830
Tabelle 4-237: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	833
Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	836
Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	839
Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	842
Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	845
Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	848
Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	851
Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	854
Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	857

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	860
Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	863
Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse) – Verschlechterung im SDMT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	866
Tabelle 4-249: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung im SDMT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	866
Tabelle 4-250: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse) – Verschlechterung im SDMT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	869
Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung im SDMT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	869
Tabelle 4-252: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	872
Tabelle 4-253: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	875
Tabelle 4-254: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im MHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	878
Tabelle 4-255: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im MHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	881
Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	884
Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	887
Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	890
Tabelle 4-259: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	893

Tabelle 4-260: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung in der Energie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	896
Tabelle 4-261: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der Energie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	899
Tabelle 4-262: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	902
Tabelle 4-263: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	905
Tabelle 4-264: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der Schmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	908
Tabelle 4-265: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der Schmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	911
Tabelle 4-266: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	914
Tabelle 4-267: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	917
Tabelle 4-268: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	920
Tabelle 4-269: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	923
Tabelle 4-270: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	926
Tabelle 4-271: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der gesundheitlichen Belastung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	929
Tabelle 4-272: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	932
Tabelle 4-273: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	935

Tabelle 4-274: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	938
Tabelle 4-275: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	941
Tabelle 4-276: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	944
Tabelle 4-277: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	947
Tabelle 4-278: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	950
Tabelle 4-279: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	953
Tabelle 4-280: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustand</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	956
Tabelle 4-281: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	959
Tabelle 4-282: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	962
Tabelle 4-283: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	965
Tabelle 4-284: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	968
Tabelle 4-285: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	971
Tabelle 4-286: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im MHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	974
Tabelle 4-287: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im MHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	977

Tabelle 4-288: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung in der physischen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	980
Tabelle 4-289: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der physischen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	983
Tabelle 4-290: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	986
Tabelle 4-291: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	989
Tabelle 4-292: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung in der Energie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	992
Tabelle 4-293: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung in der Energie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	995
Tabelle 4-294: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	998
Tabelle 4-295: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1001
Tabelle 4-296: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der Schmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1004
Tabelle 4-297: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der Schmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1007
Tabelle 4-298: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1010
Tabelle 4-299: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1013
Tabelle 4-300: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1016
Tabelle 4-301: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1019

Tabelle 4-302: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1022
Tabelle 4-303: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der gesundheitlichen Belastung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1025
Tabelle 4-304: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1028
Tabelle 4-305: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1031
Tabelle 4-306: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1034
Tabelle 4-307: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1037
Tabelle 4-308: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1040
Tabelle 4-309: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1043
Tabelle 4-310: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1046
Tabelle 4-311: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1049
Tabelle 4-312: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1052
Tabelle 4-313: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1055
Tabelle 4-314: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1058
Tabelle 4-315: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1061

Tabelle 4-316: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1064
Tabelle 4-317: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1067
Tabelle 4-318: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verschlechterung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1070
Tabelle 4-319: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1073
Tabelle 4-320: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1076
Tabelle 4-321: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1079
Tabelle 4-322: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1082
Tabelle 4-323: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verbesserung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1085
Tabelle 4-324: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1088
Tabelle 4-325: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1091
Tabelle 4-326: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verschlechterung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1094
Tabelle 4-327: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1097
Tabelle 4-328: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1100
Tabelle 4-329: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1103

Tabelle 4-330: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1106
Tabelle 4-331: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verbesserung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1109
Tabelle 4-332: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1112
Tabelle 4-333: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1114
Tabelle 4-334: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1116
Tabelle 4-335: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1118
Tabelle 4-336: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1120
Tabelle 4-337: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1122
Tabelle 4-338: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1124
Tabelle 4-339: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1126
Tabelle 4-340: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1128
Tabelle 4-341: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1130
Tabelle 4-342: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1132
Tabelle 4-343: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1134

Tabelle 4-344: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1135
Tabelle 4-345: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I).....	1137
Tabelle 4-346: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1139
Tabelle 4-347: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1141
Tabelle 4-348: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1141
Tabelle 4-349: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1141
Tabelle 4-350: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1141
Tabelle 4-351: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1141
Tabelle 4-352: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1142
Tabelle 4-353: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1144
Tabelle 4-354: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1145
Tabelle 4-355: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen</i>	

(<i>schwerwiegend</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1147
Tabelle 4-356: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1147
Tabelle 4-357: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1147
Tabelle 4-358: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1147
Tabelle 4-359: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1147
Tabelle 4-360: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1148
Tabelle 4-361: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1150
Tabelle 4-362: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1152
Tabelle 4-363: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)	1153
Tabelle 4-364: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1155
Tabelle 4-365: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1157
Tabelle 4-366: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1159
Tabelle 4-367: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1161

Tabelle 4-368: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1163
Tabelle 4-369: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1165
Tabelle 4-370: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1167
Tabelle 4-371: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1169
Tabelle 4-372: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1170
Tabelle 4-373: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1172
Tabelle 4-374: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1174
Tabelle 4-375: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1176
Tabelle 4-376: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1177
Tabelle 4-377: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1179
Tabelle 4-378: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1181
Tabelle 4-379: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)	1183
Tabelle 4-380: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1183

Tabelle 4-381: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1183
Tabelle 4-382: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1183
Tabelle 4-383: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1183
Tabelle 4-384: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1184
Tabelle 4-385: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1186
Tabelle 4-386: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1187
Tabelle 4-387: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1189
Tabelle 4-388: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1189
Tabelle 4-389: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1189
Tabelle 4-390: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1189
Tabelle 4-391: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1189
Tabelle 4-392: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen</i>	

(gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1190
Tabelle 4-393: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1192
Tabelle 4-394: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1194
Tabelle 4-395: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II).....	1195
Tabelle 4-396: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1197
Tabelle 4-397: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1215
Tabelle 4-398: Ergebnisse für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1217
Tabelle 4-399: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1219
Tabelle 4-400: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im MSFC-z</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1222
Tabelle 4-401: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1225
Tabelle 4-402: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1228
Tabelle 4-403: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1231
Tabelle 4-404: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1234
Tabelle 4-405: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im T25FW</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1237

Tabelle 4-406: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im T25FW</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1240
Tabelle 4-407: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1243
Tabelle 4-408: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1246
Tabelle 4-409: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1249
Tabelle 4-410: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1252
Tabelle 4-411: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1255
Tabelle 4-412: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Dimension</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1258
Tabelle 4-413: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1261
Tabelle 4-414: Ergebnisse für den Endpunkt <i>FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1264
Tabelle 4-415: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse) – Verschlechterung im SDMT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1267
Tabelle 4-416: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung im SDMT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1269
Tabelle 4-417: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1272
Tabelle 4-418: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1275
Tabelle 4-419: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im MHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1278

Tabelle 4-420: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im MHCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1281
Tabelle 4-421: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1284
Tabelle 4-422: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1287
Tabelle 4-423: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1290
Tabelle 4-424: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1293
Tabelle 4-425: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Energie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1296
Tabelle 4-426: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Energie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1299
Tabelle 4-427: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1302
Tabelle 4-428: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1305
Tabelle 4-429: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Schmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1308
Tabelle 4-430: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Schmerzen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1311
Tabelle 4-431: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1314
Tabelle 4-432: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1317
Tabelle 4-433: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1320

Tabelle 4-434: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der soziale Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1323
Tabelle 4-435: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1326
Tabelle 4-436: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der gesundheitlichen Belastung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1329
Tabelle 4-437: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1332
Tabelle 4-438: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1335
Tabelle 4-439: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1338
Tabelle 4-440: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1341
Tabelle 4-441: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1344
Tabelle 4-442: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1347
Tabelle 4-443: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1350
Tabelle 4-444: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung der kognitiven Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1353
Tabelle 4-445: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1356
Tabelle 4-446: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1359
Tabelle 4-447: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse)</i> – <i>Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1362

Tabelle 4-448: Ergebnisse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1365
Tabelle 4-449: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1368
Tabelle 4-450: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1371
Tabelle 4-451: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verschlechterung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1374
Tabelle 4-452: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verbesserung im PCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1377
Tabelle 4-453: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1380
Tabelle 4-454: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1383
Tabelle 4-455: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verschlechterung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1386
Tabelle 4-456: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verbesserung im MCS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1389
Tabelle 4-457: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1392
Tabelle 4-458: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1394
Tabelle 4-459: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1396
Tabelle 4-460: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1398
Tabelle 4-461: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1400

Tabelle 4-462: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1402
Tabelle 4-463: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1404
Tabelle 4-464: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1406
Tabelle 4-465: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Zytopenien (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1408
Tabelle 4-466: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Zytopenien (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1410
Tabelle 4-467: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Zytopenien (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1412
Tabelle 4-468: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Zytopenien (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).....	1414
Tabelle 4-469: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Hepatische Dysfunktion (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).	1415
Tabelle 4-470: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Hepatische Dysfunktion (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II).	1417
Tabelle 4-471: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1419
Tabelle 4-472: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1421
Tabelle 4-473: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Hypogammaglobulinämie (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1421
Tabelle 4-474: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Hypogammaglobulinämie (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1421

Tabelle 4-475: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1421
Tabelle 4-476: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1421
Tabelle 4-477: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1422
Tabelle 4-478: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1424
Tabelle 4-479: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1425
Tabelle 4-480: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1427
Tabelle 4-481: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1427
Tabelle 4-482: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1427
Tabelle 4-483: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1427
Tabelle 4-484: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1427
Tabelle 4-485: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1428
Tabelle 4-486: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen</i>	

<i>(schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1430
Tabelle 4-487: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Schwerwiegende Infektionen</i>	
<i>(nicht schwer)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1432
Tabelle 4-488: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i> (<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>) – <i>Schwerwiegende Infektionen</i>	
<i>(schwerwiegend)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)	1434

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Abbildung 2: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Todesfälle</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	126
Abbildung 3: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	130
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	134
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	135
Abbildung 6: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	136
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	137
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	140
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	141
Abbildung 10: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	142
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	143
Abbildung 12: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verschlechterung im z-Score (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	151
Abbildung 13: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verbesserung im z-Score (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	152
Abbildung 14: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verschlechterung im PASAT-3 (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	153
Abbildung 15: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verbesserung im PASAT-3 (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	154
Abbildung 16: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verschlechterung im 9-HPT (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	155
Abbildung 17: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verbesserung im 9-HPT (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	156
Abbildung 18: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verschlechterung im T25FW (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	157
Abbildung 19: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSFC – Verbesserung im T25FW (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	158

Abbildung 20: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verschlechterung in der kognitiven Dimension (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid ...	168
Abbildung 21: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verbesserung in der kognitiven Dimension (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	169
Abbildung 22: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verschlechterung in der physischen Dimension (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid ..	170
Abbildung 23: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verbesserung in der physischen Dimension (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	171
Abbildung 24: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verschlechterung in der sozialen Dimension (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	172
Abbildung 25: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verbesserung in der sozialen Dimension (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	173
Abbildung 26: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verschlechterung im Gesamtscore (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	174
Abbildung 27: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>FIS – Verbesserung im Gesamtscore (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	175
Abbildung 28: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SDMT – Verschlechterung (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	181
Abbildung 29: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SDMT – Verbesserung (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	182
Abbildung 30: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung im PHCS (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	199
Abbildung 31: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung im PHCS (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	200
Abbildung 32: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung im MHCS (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	201
Abbildung 33: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung im MHCS (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	202
Abbildung 34: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Gesundheit (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid..	203
Abbildung 35: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Gesundheit (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid..	204
Abbildung 36: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	205
Abbildung 37: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	206
Abbildung 38: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung in der Subskala Energie (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	207

Abbildung 39: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Energie (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	208
Abbildung 40: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	209
Abbildung 41: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	210
Abbildung 42: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung in der Subskala Schmerzen (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	211
Abbildung 43: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Schmerzen (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	212
Abbildung 44: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der sexuellen Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	213
Abbildung 45: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der sexuellen Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	214
Abbildung 46: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der sozialen Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	215
Abbildung 47: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der sozialen Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	216
Abbildung 48: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	217
Abbildung 49: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	218
Abbildung 50: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	219
Abbildung 51: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	220
Abbildung 52: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	221
Abbildung 53: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	222
Abbildung 54: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	223

Abbildung 55: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	224
Abbildung 56: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der kognitiven Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	225
Abbildung 57: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der kognitiven Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	226
Abbildung 58: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	227
Abbildung 59: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	228
Abbildung 60: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	229
Abbildung 61: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>MSQoL-54 – Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Responderanalysen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	230
Abbildung 62: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verschlechterung im PCS (Responderanalysen – MID 5)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	246
Abbildung 63: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verbesserung im PCS (Responderanalysen – MID 5)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	247
Abbildung 64: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verschlechterung im MCS (Responderanalysen – MID 5)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	248
Abbildung 65: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verbesserung im MCS (Responderanalysen – MID 5)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	249
Abbildung 66: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verschlechterung im PCS (Responderanalysen – MID 9,4)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	250
Abbildung 67: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verbesserung im PCS (Responderanalysen – MID 9,4)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	251
Abbildung 68: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verschlechterung im MCS (Responderanalysen – MID 9,6)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	252
Abbildung 69: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>SF-36 – Verbesserung im MCS (Responderanalysen – MID 9,6)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	253
Abbildung 70: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	267
Abbildung 71: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	268

Abbildung 72: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	269
Abbildung 73: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	270
Abbildung 74: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	271
Abbildung 75: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	272
Abbildung 76: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	273
Abbildung 77: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	274
Abbildung 78: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (gesamt)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	275
Abbildung 79: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	276
Abbildung 80: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (nicht schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	277
Abbildung 81: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwerwiegend)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	278
Abbildung 82: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (gesamt)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	279
Abbildung 83: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	280
Abbildung 84: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	281
Abbildung 85: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	281

Abbildung 86: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (gesamt)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	282
Abbildung 87: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	282
Abbildung 88: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	283
Abbildung 89: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	283
Abbildung 90: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	284
Abbildung 91: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	285
Abbildung 92: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	286
Abbildung 93: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	287
Abbildung 94: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	288
Abbildung 95: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	289
Abbildung 96: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	290
Abbildung 97: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	291
Abbildung 98: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	292
Abbildung 99: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	293

Abbildung 100: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	294
Abbildung 101: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	295
Abbildung 102: Zeitlicher Verlauf von Zytopenien unter Ublituximab.....	302
Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf von infusionsbedingten Reaktionen unter Ublituximab .	304
Abbildung 104: Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen pro Patient unter Ublituximab	304
Abbildung 105: Flussdiagramm zur Studie ULTIMATE I	499
Abbildung 106: Flussdiagramm zur Studie ULTIMATE II	500
Abbildung 107: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des MSFC-z-Scores)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	529
Abbildung 108: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des PASAT-3)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	529
Abbildung 109: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des 9-HPT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	530
Abbildung 110: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des T25FW)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	530
Abbildung 111: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des MSFC-z-Scores)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	531
Abbildung 112: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des PASAT-3)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	531
Abbildung 113: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des 9-HPT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	532
Abbildung 114: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des T25FW)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	532
Abbildung 115: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (z-Score)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	535
Abbildung 116: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (PASAT-3)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	536
Abbildung 117: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (9-HPT)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	537
Abbildung 118: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (T25FW)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	538
Abbildung 119: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des MSFC-z-Scores)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)....	542
Abbildung 120: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des PASAT-3)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	542

Abbildung 121: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des 9-HPT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	543
Abbildung 122: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des T25FW)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	543
Abbildung 123: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die kognitive Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I) .	548
Abbildung 124: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die physische Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	548
Abbildung 125: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die soziale Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	549
Abbildung 126: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für den Gesamtscore)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).....	549
Abbildung 127: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die kognitive Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	550
Abbildung 128: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die physische Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	550
Abbildung 129: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die soziale Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II) ...	551
Abbildung 130: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für den Gesamtscore)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	551
Abbildung 131: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (kognitive Dimension)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	554
Abbildung 132: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (physische Dimension)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	555
Abbildung 133: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (soziale Dimension)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	556
Abbildung 134: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Gesamtscore)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	557
Abbildung 135: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die kognitive Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	560
Abbildung 136: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die physische Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	560
Abbildung 137: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die soziale Dimension)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	561
Abbildung 138: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für den Gesamtscore)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)..	561

Abbildung 139: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).....	564
Abbildung 140: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	564
Abbildung 141: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	566
Abbildung 142: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	568
Abbildung 143: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores PHCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	580
Abbildung 144: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores MHCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	580
Abbildung 145: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Gesundheit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	581
Abbildung 146: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	581
Abbildung 147: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Energie)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	582
Abbildung 148: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rolleneinschränkung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).....	582
Abbildung 149: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Schmerzen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).583	583
Abbildung 150: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Sexuelle Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	583
Abbildung 151: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	584
Abbildung 152: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitliche Belastung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	584
Abbildung 153: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Lebensqualität)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	585
Abbildung 154: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionales Wohlbefinden)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	585

Abbildung 155: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rolleneinschränkung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I).....	586
Abbildung 156: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Kognitive Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	586
Abbildung 157: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Veränderung des Gesundheitszustands)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	587
Abbildung 158: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	587
Abbildung 159: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores PHCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	588
Abbildung 160: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores MHCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	588
Abbildung 161: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Gesundheit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	589
Abbildung 162: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	589
Abbildung 163: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Energie)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)....	590
Abbildung 164: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rolleneinschränkung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	590
Abbildung 165: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Schmerzen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	591
Abbildung 166: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Sexuelle Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	591
Abbildung 167: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	592
Abbildung 168: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitliche Belastung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	592

Abbildung 169: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Lebensqualität)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	593
Abbildung 170: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionales Wohlbefinden)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	593
Abbildung 171: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rolleneinschränkung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	594
Abbildung 172: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Kognitive Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	594
Abbildung 173: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Veränderung des Gesundheitszustands)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	595
Abbildung 174: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	595
Abbildung 175: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (PHCS)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	603
Abbildung 176: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (MHCS)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	604
Abbildung 177: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Physische Gesundheit)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	605
Abbildung 178: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	606
Abbildung 179: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Energie)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	607
Abbildung 180: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Physische Rolleneinschränkungen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	608
Abbildung 181: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Schmerzen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	609
Abbildung 182: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Sexuelle Funktion)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	610
Abbildung 183: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Soziale Funktion)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	611
Abbildung 184: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Gesundheitliche Belastung)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	612
Abbildung 185: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Allgemeine Lebensqualität)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	613
Abbildung 186: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Emotionales Wohlbefinden)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	614

Abbildung 187: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Emotionale Rolleneinschränkungen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	615
Abbildung 188: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Kognitive Funktion)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	616
Abbildung 189: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Veränderung des Gesundheitszustands)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	617
Abbildung 190: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	618
Abbildung 191: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores PHCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	624
Abbildung 192: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores MHCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	624
Abbildung 193: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Gesundheit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	625
Abbildung 194: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	625
Abbildung 195: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Energie)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	626
Abbildung 196: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rolleneinschränkung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	626
Abbildung 197: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Schmerzen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	627
Abbildung 198: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Sexuelle Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	627
Abbildung 199: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	628
Abbildung 200: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitliche Belastung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	628
Abbildung 201: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Lebensqualität)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	629

Abbildung 202: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionales Wohlbefinden)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	629
Abbildung 203: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rolleneinschränkung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	630
Abbildung 204: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Kognitive Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	630
Abbildung 205: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Veränderung des Gesundheitszustands)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	631
Abbildung 206: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	631
Abbildung 207: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores PCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	643
Abbildung 208: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores MCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	643
Abbildung 209: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Schmerzen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	644
Abbildung 210: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	644
Abbildung 211: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	645
Abbildung 212: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rollenfunktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	645
Abbildung 213: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Vitalität)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	646
Abbildung 214: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Psychisches Wohlbefinden)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	646
Abbildung 215: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rollenfunktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	647
Abbildung 216: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)	647

Abbildung 217: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores PCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	648
Abbildung 218: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores MCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	648
Abbildung 219: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Schmerzen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	649
Abbildung 220: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	649
Abbildung 221: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	650
Abbildung 222: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rollenfunktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	650
Abbildung 223: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Vitalität)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II).....	651
Abbildung 224: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Psychisches Wohlbefinden)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	651
Abbildung 225: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rollenfunktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	652
Abbildung 226: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)	652
Abbildung 227: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (PCS)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	658
Abbildung 228: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (MCS)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	659
Abbildung 229: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Physische Schmerzen)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	660
Abbildung 230: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	661
Abbildung 231: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Physische Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	662
Abbildung 232: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Physische Rollenfunktion)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	663
Abbildung 233: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Vitalität)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	664

Abbildung 234: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Psychisches Wohlbefinden)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	665
Abbildung 235: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Emotionale Rollenfunktion)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid.....	666
Abbildung 236: Gepoolte Analyse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Soziale Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid	667
Abbildung 237: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores PCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	672
Abbildung 238: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores MCS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	672
Abbildung 239: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Schmerzen)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	673
Abbildung 240: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	673
Abbildung 241: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	674
Abbildung 242: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rollenfunktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	674
Abbildung 243: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Vitalität)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II).....	675
Abbildung 244: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Psychisches Wohlbefinden)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	675
Abbildung 245: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rollenfunktion)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	676
Abbildung 246: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)	676
Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit EDSS ≤ 3,5).....	763
Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDP</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit EDSS > 3,5).....	764
Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit ≤ 1 Schub in den letzten zwei Jahren)	769

Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit 2 Schüben in den letzten zwei Jahren)	770
Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>24W-CDI</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 Schüben in den letzten zwei Jahren).....	771

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	Nine-Hole-Peg-Test
24W-CDI/ 12W-CDI	24-Week (12-Week) Confirmed Disability Improvement [<i>über 24 Wochen (12 Wochen) bestätigte Verbesserung der Behinderung</i>]
24W-CDP/ 12W-CDP	24-Week (12-Week) Confirmed Disability Progression [<i>nach 24 Wochen (12 Wochen) bestätigte Behinderungsprogression</i>]
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AESI	Adverse Events of Special Interest [<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>]
AIDS	Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Annualized Relapse Rate [<i>Jährliche Schubrate</i>]
AST	Aspartat-Aminotransferase
BART	Blinded Assessment Relapse Team
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cluster of Differentiation
CDI	Confirmed Disability Improvement [<i>Bestätigte Verbesserung der Behinderung</i>]
CDP	Confirmed Disability Progression [<i>Bestätigte Behinderungsprogression</i>]
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (<i>Datenbank</i>)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events [<i>Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen</i>]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Electronic Case Report Form [<i>elektronisches Datenerfassungsformular</i>]
EDC	Electronic Data Capture [<i>Elektronische Datenerfassung</i>]

Abkürzung	Bedeutung
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE (<i>Datenbank</i>)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (<i>Datenbank</i>)
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (<i>Datenbank</i>)
FIS	Fatigue Impact Scale
FS	Funktionelles System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform (<i>Suchportal</i>)
IgG	Immunglobulin G
INR	International Normalized Ratio
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAP	Independent Relapse Adjudication Panel (<i>Unabhängiges Komitee zur Bewertung der Schübe</i>)
IRR	Infusion Related Reaction [<i>Infusionsbedingte Reaktion</i>]
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	intravenös
IWRS	Interactive Web Response System [<i>Online-Plattform zur Eingabe von Studiendaten</i>]
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	Least-Square-Mittelwert [<i>Methode der kleinsten Quadrate</i>]
MCS	Mental Component Summary [<i>Summenscore der mentalen Komponente</i>]

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (<i>Datenbank</i>)
mFIS	modified Fatigue Impact Scale [<i>modifiziert</i>]
MID	Minimal Important Difference [<i>Kleinster bedeutsamer Unterschied</i>]
mITT	modified Intention-to-Treat [<i>modifiziert</i>]
MHCS	Mental Health Component Summary [<i>Summenscore der mentalen Komponente</i>]
MMRM	Mixed Model with Repeated Measures [<i>Gemischtes Modell für wiederholte Messungen</i>]
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQoL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54
MTC	Mixed Treatment Comparison [<i>Netzwerk-Metaanalyse</i>]
MW	Mittelwert
N	Anzahl der randomisierten Patienten / in der Auswertungspopulation
N'	Anzahl der Patienten in der Auswertung
n	Anzahl der Patienten in der Kategorie / mit Ereignis
n. a.	Nicht anwendbar
NaCl	Natriumchlorid
NCT	National Clinical Trial
n. e.	Nicht erreicht
NEDA	No Evidence of Disease Activity [<i>Kein Nachweis einer Krankheitsaktivität</i>]
OR	Odds Ratio
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test
PCS	Physical Component Summary [<i>Summenscore der physischen Komponente</i>]
PHCS	Physical Health Component Summary [<i>Summenscore der physischen Komponente</i>]
PK	Pharmakokinetik

Abkürzung	Bedeutung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
p. o.	per oral
PP	Per Protocol
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PsycINFO	Psychological Information Database (<i>Datenbank</i>)
PT	Preferred Term [<i>Vorzugsbezeichnung</i>] nach MedDRA
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia's cube root formula
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>]
RD	Risikodifferenz
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [<i>Schubförmige Multiple Sklerose</i>]
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SE	Standard Error [<i>Standardfehler</i>]
SF-36	Short Form 36 Health Survey [<i>Gesundheitsfragebogen</i>]
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries [<i>Standardisierte MedDRA Abfrage</i>]
SOC	System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>] nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects [<i>Surrogatschwelleneffekte</i>]
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
T25FW	Timed 25-Foot Walk
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events [<i>Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse</i>]
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
ULN	Upper Limit of Normal [<i>oberer Normwert</i>]
USA	United States of America [<i>Vereinigte Staaten von Amerika</i>]
vs.	versus
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

Ublituximab (Briumvi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1].

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ublituximab (*Intervention*) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (*Patientenpopulation*). Gemäß Festlegungen zur zweckmäßigen *Vergleichstherapie* (zVT) aus dem zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zuletzt veröffentlichten Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit identischem Anwendungsgebiet [2, 3] ergibt sich folgende Aufteilung der Patientenpopulation bzw. folgende zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1):

A1) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.

A2) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab.

Für die Nutzenbewertung wurden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials; RCT) und gepoolte Analysen berücksichtigt (*Studientypen*). Für die Nutzenbewertung herangezogen wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (*Endpunkte*).

Datenquellen

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ublituximab in der Teilpopulation A1 liegen als RCT die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II sowie eine gepoolte Analyse aus beiden Studien vor. In ULTIMATE I und ULTIMATE II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid untersucht. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ublituximab in der Teilpopulation A2 liegen indes keine relevanten Daten vor.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folgende Kriterien wurden zum Ein- und Ausschluss von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens angewendet.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A1

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.	Alle Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen.
Intervention	Ublituximab (Dosierung gemäß Fachinformation).	Andere Interventionen.
Vergleichstherapie	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.	Andere Vergleichstherapien.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.	Keine(r) der genannten Endpunkte.
Studiendauer	Mindestens 12 Monate.	Weniger als 12 Monate.
Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT.	Andere als RCT.
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank.	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the Editor, (systematische) Reviews, Netzwerk-Meta-Analysen, indirekte Vergleiche).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A2

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.	Alle Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen.
Intervention	Ublituximab (Dosierung gemäß Fachinformation).	Andere Interventionen.
Vergleichstherapie	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab.	Andere Vergleichstherapien.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.	Keine(r) der genannten Endpunkte.
Studiendauer	Mindestens 12 Monate.	Weniger als 12 Monate.
Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT.	Andere als RCT.
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank.	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the Editor, (systematische) Reviews, Netzwerk-Meta-Analysen, indirekte Vergleiche).

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F beurteilt.

Synthese von Ergebnissen

Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm; siehe Anhang 4-E) auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts und des statistischen Analyseplans.

Teilpopulationen

Gemäß G-BA-Spruchpraxis [2, 3] wird das vorliegende Anwendungsgebiet unterteilt in folgende Teilpopulationen:

A1) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

A2) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II umfassen Patienten beider Teilpopulationen. Daher wurde geprüft, wie hoch der Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie in den beiden Studien ist. Die diesbezügliche Definition erfolgte entsprechend dem Vorgehen im zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers zuletzt veröffentlichten Verfahren im Anwendungsgebiet [4]. Der G-BA berücksichtigte den so ermittelten Anteil an der Gesamtpopulation der relevanten Studie [4]. Zu definieren waren demzufolge einerseits eine in diesem Zusammenhang angemessene krankheitsmodifizierende Vortherapie und andererseits eine hochaktive Erkrankung.

Im vorliegenden Fall war eine angemessene Vortherapie wie folgt definiert:

- Die Patienten wurden im der Randomisierung vorangegangenen Jahr für mindestens sechs Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt.
- Es wurde ausschließlich die letzte krankheitsmodifizierende Therapie vor Randomisierung berücksichtigt.

Eine hochaktive Erkrankung war wie folgt definiert:

- Im der Randomisierung vorangegangenen Jahr war mindestens ein qualifizierender Schub aufgetreten, d. h. ein Schub während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vortherapie (maximal zwei Monate Abstand zum Ende der Vortherapie)

und

- trotz angemessener Vortherapie wurde mindestens eine Gd-anreichernde T1-Läsion im MRT zu Studienbeginn nachgewiesen.

Gemäß den oben beschriebenen Definitionen beträgt der Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie in den gepoolten ULTIMATE-Studien 6,4 % (ULTIMATE I: 5,5 %; ULTIMATE II: 7,4 %). Somit liegt der Anteil der Patienten der Teilpopulation A1 bei 93,6 % aller Patienten der ULTIMATE-Studien. Vor diesem Hintergrund und gemäß Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [5] werden für die Ergebnisdarstellung in der vorliegenden Nutzenbewertung die Gesamtpopulationen der ULTIMATE-Studien bzw. gepoolte Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulationen herangezogen.

Patientencharakteristika

Die Patienten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II werden anhand der zu Studienbeginn erhobenen demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Mortalität: Todesfälle
- Morbidität: Krankheitsschübe; Behinderung, Fatigue, kognitive Dysfunktion
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisch und -übergreifend)
- Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, UE)

Gepoolte Analysen

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II beruhen auf identischen klinischen Studienprotokollen. Beide Studien werden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst.

Subgruppenanalysen

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den für den Studienbericht spezifizierten Subgruppen analysiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilanwendungsgebiet A1

Die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für das Teilanwendungsgebiet A1 auf Basis der gepoolten Analyse der beiden Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II. Die Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für das Teilanwendungsgebiet A1 als Beleg eingestuft, da sowohl auf Studien- als auch auf Ebene aller Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt und das Ausmaß auf Basis von Evidenz der Stufe Ia aus einer gepoolten Analyse zweier RCT bewertet wird. In Tabelle 4-3 werden die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der gepoolten Analyse sowie das darauf basierende Ausmaß des Zusatznutzens von Ublituximab gegenüber der zVT Teriflunomid dargestellt.

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

Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilanwendungsgebiet A1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1		
Mortalität		Nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate	Rate Ratio 0,457 [0,322; 0,592]; < 0,0001	Erheblich
Behinderung – 24W-CDI	HR 1,88 [1,19; 2,97]; 0,006	Beträchtlich
Behinderung (MSFC) – Verschlechterung im MSFC-z-Score	RR 0,75; [0,60; 0,93]; 0,009	Gering
Behinderung (MSFC) – Verschlechterung im 9-HPT	RR 1,59; [1,19; 2,12]; 0,002	Geringerer Nutzen
Fatigue (FIS) – Verbesserung in der physischen Dimension	RR 1,26; [1,04; 1,54]; 0,023	Gering
Fatigue (FIS) – Verbesserung im Gesamtscore	RR 1,37; [1,07; 1,74]; 0,012	Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL-54 – Verschlechterung im PHCS	RR 0,40; [0,23; 0,69]; 0,001	Erheblich
MSQoL-54 – Verschlechterung im MHCS	RR 0,62; [0,43; 0,91]; 0,016	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Gesundheit	RR 0,69; [0,50; 0,97]; 0,036	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung	RR 0,71; [0,54; 0,94]; 0,020	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Rolleneinschränkung	RR 0,70; [0,54; 0,91]; 0,008	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der sozialen Funktion	RR 0,73; [0,55; 0,96]; 0,025	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung im PHCS	RR 1,46; [1,12; 1,89]; 0,005	Beträchtlich
MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Gesundheit	RR 1,39; [1,10; 1,75]; 0,006	Beträchtlich

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1		
MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Energie	RR 1,29; [1,05; 1,59]; 0,015	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Rolleneinschränkung	RR 1,22; [1,02; 1,46]; 0,031	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Schmerzen	RR 1,28; [1,03; 1,60]; 0,030	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der gesundheitlichen Belastung	RR 1,21; [1,02; 1,44]; 0,029	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden	RR 1,34; [1,07; 1,69]; 0,012	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der kognitiven Funktion	RR 1,35; [1,07; 1,70]; 0,012	Gering
SF-36 – Verschlechterung im PCS (MID 5)	RR 0,64; [0,48; 0,86]; 0,003	Beträchtlich
SF-36 – Verschlechterung im PCS (MID 9,4)	RR 0,56; [0,35; 0,88]; 0,015	Beträchtlich
SF-36 – Verbesserung im PCS (MID 5)	RR 1,28; [1,05; 1,55]; 0,015	Gering
SF-36 – Verbesserung im MCS (MID 9,6)	RR 1,37; [1,06; 1,78]; 0,017	Gering
Sicherheit und Verträglichkeit		
Schwere UE	RR 1,51 [1,16; 1,97]; 0,002	Geringerer Nutzen
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR 1,49 [1,14; 1,94]; 0,003	Geringerer Nutzen
SUE ^a	RR 1,48 [1,01; 2,18]; 0,045	Geringerer Nutzen ^a
Studienabbruch aufgrund von UE	RR 5,78 [2,01; 16,61]; < 0,001	Geringerer Nutzen
UE von besonderem Interesse		
Zytopenien		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 1,58 [1,25; 2,01]; < 0,001	
Schwer	RR 5,10 [2,85; 9,14]; < 0,001	

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

Endpunktkategorie	Ublituximab vs. Teriflunomid	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt	Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	
Teilanwendungsgebiet A1		
Infusionsbedingte Reaktionen		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 3,67 [2,91; 4,63]; < 0,001	
Nicht schwer	RR 3,67 [2,91; 4,63]; < 0,001	
<p>Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>a: In der Auswertung der SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid. Daher wird für die Gesamtrate der SUE in der Gesamtschau nicht von einem geringeren Nutzen ausgegangen</p>		

Mortalität

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid im Endpunkt *Todesfälle*.

Morbidität

Krankheitsschübe

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *Krankheitsschübe* einen signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer Schubratenreduktion um 54,3 % gegenüber Teriflunomid (Rate Ratio 0,457; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] [0,322; 0,592]; $p < 0,0001$). Der Schubratenreduktion liegt eine jährliche Schubrate unter Ublituximab in Höhe von 0,084 zugrunde. Das heißt, dass bei den mit Ublituximab behandelten Patienten lediglich circa alle zwölf Jahre mit einem Schub zu rechnen ist, unter Teriflunomid hingegen mit einem Schub circa alle fünf Jahre (Schubrate 0,183). Dabei lag die Schubrate im Kontrollarm der ULTIMATE-Studien deutlich niedriger, als aus den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER zu Teriflunomid zu erwarten war [6, 7]. Im Sinne der AMNutzenv stellt dies eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar. Dies gilt, da Schübe die Gefahr einer bleibenden Störung des Nervensystems mit sich bringen und sich in Symptomen bzw. Funktionseinschränkungen wie Sehbeeinträchtigungen, Parästhesien, extremer Schwäche, Fehlfunktionen von Darm und Blase sowie des Kleinhirns äußern können. Zudem sind Schübe mit erhöhtem emotionalem Stress sowie Depressionen und einer verringerten Lebensqualität assoziiert.

Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *Krankheitsschübe* ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Über 24 Wochen bestätigte Verbesserung der Behinderung (24W-CDI)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab für den Endpunkt *24W-CDI* einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer um das 1,88-Fache erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Behinderungsgrads im Vergleich zu Teriflunomid (Hazard Ratio [HR] 1,88; 95%-KI [1,19; 2,97]; $p = 0,006$). Im Sinne der AMNutzenv stellt dies eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. einer für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar.

Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *24W-CDI* ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC, Responderanalysen)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *MSFC* einen signifikanten Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid hinsichtlich der Verschlechterung im MSFC-z-Score. Das Risiko für eine Verschlechterung im MSFC-z-Score war demnach bei Patienten unter Ublituximab um 25 % niedriger als unter Teriflunomid

(RR 0,75; 95%-KI [0,60; 0,93]; $p = 0,009$). Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ublituximab hinsichtlich der Verschlechterung im Nine-Hole-Peg-Test (9-HPT). Hierbei war das Risiko für eine Verschlechterung im 9-HPT unter Ublituximab um 59 % höher als unter Teriflunomid (Relatives Risiko [RR] 1,59; 95%-KI [1,19; 2,12]; $p = 0,002$). Der MSFC erfasst den Behinderungsgrad auf Basis physischer und kognitiver Fähigkeiten. Die Akkumulation der Behinderung im Laufe der Erkrankung stellt ein schwerwiegendes Symptom der MS dar, das die Patienten schwer beeinträchtigt und zu Abhängigkeit von ambulanten, bilateralen oder darüberhinausgehenden Hilfsleistungen führt. Im Endpunkt *MSFC* ergibt sich im Sinne der AMNutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen, was einem beträchtlichen Zusatznutzen entspricht. Da der in der Subskala 9-HPT beobachtete geringere Nutzen von Ublituximab auch in den MSFC-z einfließt und sich in diesem gesamthaft ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab gegenüber der zVT ergibt, wird insgesamt von einem Beleg für einen mindestens geringen Zusatznutzen im Endpunkt *MSFC* ausgegangen.

Fatigue Impact Scale (FIS, Responderanalysen)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *FIS* einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid hinsichtlich der Verbesserung in der physischen Dimension der FIS sowie der Verbesserung im Gesamtscore. Demnach war der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung in der physischen Dimension erreicht hatten, unter Ublituximab um 26 % höher als unter Teriflunomid (RR 1,26; 95%-KI [1,04; 1,54]; $p = 0,023$). Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtscore war um 37 % höher (RR 1,37; 95%-KI [1,07; 1,74]; $p = 0,012$). Die Fatigue stellt insgesamt das häufigste benannte Symptom bei der Multiplen Sklerose dar und beeinflusst das Leben vieler Patienten dauerhaft. Im Sinne der AMNutzenV bedeutet dies eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung in Form einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung dar. Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *FIS* ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Weitere Endpunkte

In weiteren Endpunkten aus der Kategorie Morbidität (*Nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression, 24W-CDP; Symbol Digit Modalities Test, SDMT*) konnten für das Teilanwendungsgebiet A1 keine statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Endpunkten *Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54)* und *Short-Form 36 (SF-36)* aus der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten für das Teilanwendungsgebiet A1 in mehreren Summenskalen und Subskalen statistisch signifikante Effekte beobachtet werden. Demzufolge zeigten unter Ublituximab:

- signifikant mehr Patienten eine Verbesserung in den Skalen Physical Health Composite Score (PHCS), physische Gesundheit, Energie, physische Rolleneinschränkung,

Schmerzen, gesundheitliche Belastung, emotionales Wohlbefinden und kognitive Funktion des *MSQoL-54*;

- signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung in den Skalen PHCS, Mental Health Composite Score (MHCS), physische Gesundheit, Gesundheitswahrnehmung, physische Rolleneinschränkung und soziale Funktion des *MSQoL-54*;
- signifikant mehr Patienten eine Verbesserung im Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) des *SF-36* sowie signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung im PCS des *SF-36*.

Dies entspricht einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form der Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich somit in den Endpunkten *MSQoL-54* und *SF-36* jeweils ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der gepoolten Auswertung der Studien ULTIMATE I und II haben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid gezeigt für die Gesamtrate der schweren UE (RR 1,51; 95%-KI [1,16; 1,97]; $p = 0,002$), die Gesamtrate der SUE (RR 1,48; 95%-KI [1,01; 2,18]; $p = 0,045$) und die Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE (RR 5,78; 95%-KI [2,01; 16,61]; $p < 0,001$). Die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab nur für die Gesamtrate der schweren UE einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid (RR 1,49; 95%-KI [1,14; 1,94]; $p = 0,003$), nicht aber in der Gesamtrate der SUE, so dass für letztere in der Gesamtschau nicht von einem geringeren Nutzen ausgegangen wird. Hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE zeigt sich eine wesentliche Überschneidung mit den im unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse „Zytopenien“ enthaltenen Ereignissen (siehe unten). Zudem zeigte sich eine wesentliche Überschneidung hinsichtlich der in der Gesamtrate der schweren UE und der Gesamtrate der SUE enthaltenen Ereignisse. Dies ist bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse entsprechend zu berücksichtigen.

Außerdem haben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid ergeben für folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zytopenien gesamt (RR 1,58; 95%-KI [1,25; 2,01]; $p < 0,001$) und schwer (RR 5,10; 95%-KI [2,85; 9,14]; $p < 0,001$) sowie infusionsbedingte Reaktionen gesamt (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$) und nicht schwer (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$).

In der Gesamtschau waren die unter Ublituximab aufgetretenen Zytopenien bzw. Lymphopenien nicht schwer und gingen im Vergleich zu Teriflunomid nicht mit statistisch signifikant häufigeren Infektionen einher. Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Ublituximab ist zu berücksichtigen, dass es sich beim Auftreten von Zytopenien bzw. Lymphopenien um den Nachweis des biologischen Wirkmechanismus von Ublituximab handelt, der mehrheitlich mit der ersten Ublituximab-Infusion eintritt und relevant zur Senkung der Schubrate beiträgt. Es handelt sich demnach um erwünschte und in der Regel gut

tolerierbare Ereignisse. Nur in Einzelfällen war ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund einer Zytopenie erfolgt. Es zeigte sich kein zeitlicher Zusammenhang zwischen reduzierten Lymphozyten-Werten und den beobachteten Infektionen. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Ebenso traten die unter Ublituximab beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in deutlicher Mehrheit bei der ersten Infusion auf und nahmen bereits bei der zweiten Behandlung in der Häufigkeit deutlich ab. Konsistent hierzu handelte es sich bei den infusionsbedingten Reaktionen bei den betroffenen Patienten im Wesentlichen um singuläre Ereignisse, die sich bereits nach durchschnittlich 1,3 Tagen wieder zurückbildeten und deren Häufigkeit und Schwere durch Prämedikation bzw. Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden kann. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Im Zuge des Zulassungsprozesses hat auch die EMA das Sicherheitsprofil von Ublituximab als handhabbar bewertet.

Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse überwiegen die positiven Effekte hinsichtlich einer langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und hinsichtlich der positiven Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich.

Teilanwendungsgebiet A2

Für das Teilanwendungsgebiet A2 liegen keine Daten zum Vergleich mit der zVT vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilanwendungsgebiet A1

Krankheitsmodifizierende Therapien beeinflussen den Verlauf der MS durch Immunsuppression oder -modulation. Insbesondere wirken sie antiinflammatorisch in der schubförmigen Phase. Das Therapieziel besteht unter anderem darin, die Anzahl der Schübe zu verringern und der Akkumulation der Behinderung entgegenzuwirken. Da die MS in ihren klinischen Erscheinungsformen jedoch sehr heterogen ist, gibt es unter den behandelten Patienten erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Wirksamkeit. Trotz Verfügbarkeit von Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, unterschiedlicher Wirksamkeit sowie Unterschieden im Sicherheitsprofil und den Anforderungen an das Monitoring besteht nach wie vor Bedarf für krankheitsmodifizierende Therapien mit hoher Wirksamkeit und angemessenen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen.

Auf Basis der zuvor beschriebenen Ergebnisse der ULTIMATE-Studien zu den Endpunkten *Krankheitsschübe*, *24W-CDI* und *FIS* ergibt sich für Ublituximab in der Kategorie **Morbidität** ein erheblicher Zusatznutzen. Auf Basis der beobachteten Behandlungseffekte im *MSQoL-54* und im *SF-36* ergibt sich in der Kategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein erheblicher Zusatznutzen. In der Kategorie **Mortalität** ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Die statistischen Ergebnisse zeigen einen geringeren Nutzen in der Kategorie **Sicherheit und Verträglichkeit**. Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse überwiegen die positiven Effekte hinsichtlich einer langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und hinsichtlich der positiven Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich. Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse rechtfertigen die Ergebnisse in der Kategorie **Sicherheit und Verträglichkeit** keine bedeutsame Herabstufung des Zusatznutzens.

Ausgehend von den Vorteilen, insbesondere in den morbiditätsassoziierten Endpunkten sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stellt sich Ublituximab daher als Therapie mit einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit bzw. einer deutlichen Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen und einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität dar. Diese Vorteile bestehen bei einem der Substanzklasse entsprechendem, akzeptablem Verträglichkeitsprofil. Unter Berücksichtigung der Schwere und des progredienten Charakters der Erkrankung wird das Ausmaß des Zusatznutzens somit insgesamt als beträchtlich eingestuft. Aufgrund der hohen Aussagekraft der vorliegenden Evidenz in Form einer gepoolten Analyse zweier RCT liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

In der Gesamtschau ergibt sich für Ublituximab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT für alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1.

Teilanwendungsgebiet A2

Ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT ist für das Teilanwendungsgebiet A2 nicht belegt.

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.

Ublituximab (Briumvi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1].

Das Ziel dieser Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ublituximab (*Intervention*) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (*Patientenpopulation*). Gemäß Festlegungen zur zweckmäßigen *Vergleichstherapie* (zVT) aus dem zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zuletzt veröffentlichten Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit identischem Anwendungsgebiet [2, 3] ergibt sich folgende Aufteilung der Patientenpopulation bzw. folgende zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1):

A1) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist: Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.

A2) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab.

Für die Nutzenbewertung wurden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials; RCT) und gepoolte Analysen berücksichtigt (*Studientypen*). Für die Nutzenbewertung herangezogen wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (*Endpunkte*).

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ublituximab in der Teilpopulation A1 liegen als RCT die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II sowie eine gepoolte Analyse aus beiden Studien vor. In ULTIMATE I und ULTIMATE II wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid untersucht. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ublituximab in der Teilpopulation A2 liegen indes keine relevanten Daten vor.

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.

Folgende Kriterien wurden zum Ein- und Ausschluss von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens angewendet (siehe Tabelle 4-4 für Teilanwendungsgebiet A1 bzw. Tabelle 4-5 für Teilanwendungsgebiet A2):

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A1

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.	Alle Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen.
Intervention	Ublituximab (Dosierung gemäß Fachinformation).	Andere Interventionen.
Vergleichstherapie	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung.	Andere Vergleichstherapien.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.	Keine(r) der genannten Endpunkte.
Studiendauer	Mindestens 12 Monate.	Weniger als 12 Monate.
Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT.	Andere als RCT.
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank.	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the Editor, (systematische) Reviews, Netzwerk-Meta-Analysen, indirekte Vergleiche).

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ublituximab im Teilanwendungsgebiet A2

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.	Alle Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen.
Intervention	Ublituximab (Dosierung gemäß Fachinformation).	Andere Interventionen.
Vergleichstherapie	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab.	Andere Vergleichstherapien.
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.	Keine(r) der genannten Endpunkte.
Studiendauer	Mindestens 12 Monate.	Weniger als 12 Monate.
Studientyp	RCT, Meta-Analysen von RCT.	Andere als RCT.
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank.	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the Editor, (systematische) Reviews, Netzwerk-Meta-Analysen, indirekte Vergleiche).

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.

Um relevante Studien für den Vergleich von Ublituximab gegen die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946; EMBASE ab 1974; Cochrane Register of Clinical Trials ab 1991). Die Suchstrategien wurden 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/arsneimittel-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 Unternehmer 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.

In folgenden Studienregistern/Studienresultatdatenbanken wurde nach klinischen Studien mit Ublituximab gesucht:

- [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: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Es wurden keine generellen Einschränkungen bei der Recherche vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In folgenden Datenbanken wurde nach Ergebnisberichten zu bereits identifizierten Studien gesucht:

- Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>)

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe nicht.

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

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

(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.

Für die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden ausschließlich bereits anderweitig identifizierte Studien (siehe Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3) berücksichtigt. Es wurden mehrere Synonyme (Akronym, Studiennummer, Registernummern etc.) der infrage kommenden Studie über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht und die Ergebnisse geprüft. Relevante Treffer wurden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

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 über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Treffer wurden anhand Titel und Abstract (sofern vorhanden) von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Relevanz anhand der Kriterien aus Tabelle 4-4 bzw. Tabelle 4-5 beurteilt. Einstimmig im Titel-/Abstract-Screening als potenziell relevant erachtete Treffer wurden im nächsten Schritt anhand ihres Volltextes bzw. Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Bewertungen im Titel-/Abstract-Screening wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Im Volltext bzw. Registereintrag final als relevant erachtete Studien wurden in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

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.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte auf Grundlage der oben beschriebenen Methodik anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm; siehe Anhang 4-E) auf Basis des Studienprotokolls, des Studienberichts und des statistischen Analyseplans.

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

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.

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.

4.2.5.2.1 Teilpopulationen

Gemäß G-BA-Spruchpraxis [2, 3] wird das vorliegende Anwendungsgebiet unterteilt in folgende Teilpopulationen:

A1) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

A2) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II umfassen Patienten beider Teilpopulationen. Daher wurde geprüft, wie hoch der Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie in den beiden Studien ist. Die diesbezügliche Definition erfolgte entsprechend dem Vorgehen im zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers zuletzt veröffentlichten Verfahren im Anwendungsgebiet [4]. Der G-BA berücksichtigte den so ermittelten Anteil an der Gesamtpopulation der relevanten Studie [4]. Zu definieren waren demzufolge einerseits eine in diesem Zusammenhang angemessene krankheitsmodifizierende Vortherapie und andererseits eine hochaktive Erkrankung.

Angemessene krankheitsmodifizierende Vortherapie

Im vorliegenden Fall war eine angemessene Vortherapie wie folgt definiert:

- Die Patienten wurden im der Randomisierung vorangegangenen Jahr für mindestens sechs Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt.
- Es wurde ausschließlich die letzte krankheitsmodifizierende Therapie vor Randomisierung berücksichtigt.

Hochaktive Erkrankung

Eine hochaktive Erkrankung war wie folgt definiert:

- Im der Randomisierung vorangegangenen Jahr war mindestens ein qualifizierender Schub aufgetreten, d. h. ein Schub während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vortherapie (maximal zwei Monate Abstand zum Ende der Vortherapie)

und

- trotz angemessener Vortherapie wurde mindestens eine Gd-anreichernde T1-Läsion im MRT zu Studienbeginn nachgewiesen.

Gemäß den oben beschriebenen Definitionen beträgt der Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie in den gepoolten ULTIMATE-Studien 6,4 % (ULTIMATE I: 5,5 %; ULTIMATE II: 7,4 %). Somit liegt der Anteil der Patienten der Teilpopulation A1 bei 93,6 % aller Patienten der ULTIMATE-Studien. Vor diesem Hintergrund und gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG [5] werden für die Ergebnisdarstellung in der vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulationen der ULTIMATE-Studien bzw. gepoolte Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulationen herangezogen.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Die Patienten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II werden anhand der folgenden zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika beschrieben:

Demographie

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI)
- Land
- Region

- Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz

Krankheitsspezifika

- Erkrankungsdauer seit Symptombeginn
- Erkrankungsdauer seit MS-Diagnose
- Zeit seit letztem Schub
- Anzahl der Schübe in den letzten ein bzw. zwei Jahren
- EDSS-Score
- Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
- Anzahl der T2-Läsionen
- T2-Läsionsvolumen
- Hirnvolumen
- Therapien vor Studienbeginn
- Schubtherapie mit Steroiden vor Studienbeginn

4.2.5.2.3 Endpunkte

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA definierten patientenrelevanten Endpunkt [8]. Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit der aufgetretenen Todesfälle berichtet.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Krankheitsschübe

Jährliche Schubrate

Patientenrelevanz

Die als Schübe oder Exazerbationen bezeichneten wiederholten Entzündungsepisoden bei RMS-Patienten sind durch deutliche Verschlechterung der Symptome gekennzeichnet [9]. Eine Verminderung der Zahl der Krankheitsschübe ist für RMS-Patienten daher unmittelbar relevant. Die Patientenrelevanz wurde in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet bereits anerkannt [2, 10, 11].

Operationalisierung und Validität

Das Auftreten von Krankheitsschüben ist ein etablierter Endpunkt im Anwendungsgebiet und wird von der European Medicines Agency neben der Behinderungsprogression als wichtigster Wirksamkeitsnachweis im Rahmen der Zulassung neuer krankheitsmodifizierender Therapien eingestuft [12].

Ein Schub war in den ULTIMATE-Studien definiert als neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome, die mindestens 24 Stunden andauern, ohne dass Fieber, Verletzungen, Infektionen oder Arzneimittelnebenwirkungen vorliegen. Die Symptome müssen auf die Erkrankung zurückzuführen gewesen sein und ihnen muss eine Phase neurologischer Stabilität oder neurologischer Verbesserung von mindestens 30 Tagen vorausgegangen sein. Die Symptome müssen einhergegangen sein mit einem Anstieg des EDSS-Werts um mindestens 0,5 Punkte oder mit einem Anstieg um mindestens zwei Punkte in einem der relevanten EDSS-Funktionssysteme oder mit einem Anstieg um einen Punkt bei zwei oder mehr der relevanten EDSS-Funktionssysteme. Jeder Schub musste durch ein unabhängiges Komitee (Independent Relapse Adjudication Panel, IRAP) auf Basis der dokumentierten neurologischen Untersuchungen bestätigt worden sein.

Im Dossier dargestellt ist die jährliche Rate an bestätigten Krankheitsschüben.

Behinderung

Bestätigte Behinderungsprogression (CDP) bzw. Verbesserung der Behinderung (CDI)

Patientenrelevanz

Die Multiple Sklerose (MS) führt bei den meisten Patienten zu dauerhaften neurologischen Beeinträchtigungen und letztlich schweren Behinderungen. Die Mobilität der Patienten nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer ab. Die Mehrheit der Patienten ist im Krankheitsverlauf auf ambulante, bilaterale oder darüberhinausgehende Hilfsleistungen angewiesen [13]. Der Behinderungsgrad ist für die Patienten unmittelbar spürbar und damit relevant. Die Behinderungsprogression sowie die Verbesserung der Behinderung wurden in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet bereits als patientenrelevant anerkannt [2, 10, 11, 14].

Operationalisierung und Validität

Die Behinderungsprogression ist ein etablierter Endpunkt im Anwendungsgebiet und wird von der European Medicines Agency neben der Erfassung von Krankheitsschüben als wichtigster Wirksamkeitsnachweis im Rahmen der Zulassung neuer krankheitsmodifizierender Therapien eingestuft [12]. Ein akzeptiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung des Behinderungsgrads und damit zur Bestimmung der Behinderungsprogression bzw. der Verbesserung der Behinderung ist die Expanded Disability Status Scale (EDSS) [15].

Die nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression (24-Week Confirmed Disability Progression, 24W-CDP) bzw. die über 24 Wochen bestätigte Verbesserung der Behinderung (24-Week Confirmed Disability Improvement, 24W-CDI) war in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II folgendermaßen definiert: Erhöhung (CDP) bzw. Verringerung (CDI) im EDSS-Wert um mindestens einen Punkt bei Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5 zu Studienbeginn oder um mindestens 0,5 Punkte bei Patienten mit einem EDSS-Wert von mehr als 5,5 Punkten zu Studienbeginn. Die Progression der Behinderung galt

als bestätigt, wenn der Anstieg des EDSS-Werts bei einer Visite mindestens 24 Wochen nach der ersten Dokumentation der neurologischen Verschlechterung bestätigt wurde. Die Verbesserung der Behinderung galt als bestätigt, wenn die Verringerung des EDSS-Werts bei allen Visiten über mindestens 24 Wochen nach der ersten Dokumentation der neurologischen Verbesserung bestätigt wurde.

Im Dossier dargestellt ist die jeweilige Ereigniszeitanalyse für die nach 24 Wochen bestätigte CDP bzw. die über 24 Wochen bestätigte CDI.

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Behinderungsgrads wurde zuvor bereits beschrieben. Der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ist neben der EDSS ein weiteres wichtiges Instrument zur Bestimmung des Behinderungsgrads. Das Ausmaß der Behinderung gemessen anhand des MSFC ist daher ebenfalls ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz wurde in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet bereits anerkannt [2, 10, 11].

Operationalisierung und Validität

Der MSFC ist ein multidimensionales Instrument zur Messung der Beinfunktion bzw. der Gehfähigkeit, der Arm-/Handfunktion und der kognitiven Funktion. In der validierten Version kommen dafür der Timed 25-Foot Walk (T25FW), der Nine-Hole-Peg-Test (9-HPT) und der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) zur Anwendung. Es werden die drei Einzelwerte sowie ein standardisierter Gesamtwert (z-Score) ermittelt. Bei MSFC-z, 9-HPT und T25FW handelt es sich um einseitig unbegrenzte Skalen, der PASAT-3 kann Werte von 0 bis 60 annehmen [16, 17]. Das Ausmaß der Behinderung ist umso größer, je niedriger die Werte im z-Score sowie im PASAT-3 sind bzw. je höher die Werte im 9-HPT und im T25FW sind.

Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96 (Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung in den Skalenwerten) sowohl für den z-Score als auch für die Einzelkomponenten T25FW, 9-HPT und PASAT-3. Da MSFC-z, 9-HPT und T25FW jeweils keine feste Skalenspannweite aufweisen, wurde als Responsekriterium jeweils eine Veränderung um mindestens 15 % bezogen auf den individuellen Wert zu Studienbeginn definiert. Für den PASAT-3 wurde als Responsekriterium ein Wert von 9 definiert (15 % der Skalenspannweite). Somit gelten:

- im MSFC-z eine Verringerung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verbesserung;
- im 9-HPT und im T25FW jeweils eine Erhöhung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verbesserung;
- im PASAT-3 eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 9 Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 9 Punkte als Verbesserung.

Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.

Fatigue

Fatigue Impact Scale (FIS)

Patientenrelevanz

Die Fatigue ist eines der häufigsten Symptome der MS [18, 19]. Sie beeinträchtigt Patienten stark in ihrem Alltag und in ihrer Arbeitsfähigkeit und ist daher unmittelbar patientenrelevant [19, 20]. Die Patientenrelevanz der Fatigue wurde bereits in mehreren Verfahren im Anwendungsgebiet bestätigt [2, 10].

Operationalisierung und Validität

Zur Anwendung kamen in früheren Verfahren im Anwendungsgebiet verschiedene Instrumente, unter anderem auch die Fatigue Impact Scale (FIS) in ihrer modifizierten Form (mFIS) [10]. In den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II kam die FIS in ihrer ursprünglichen Form in der Version 2.0 zum Einsatz. Diese besteht aus 40 Items, mit denen auf einer fünfstufigen Skala (0 – „Kein Problem“; 1 – „Kleines Problem“; 2 – „Mäßiges Problem“; 3 – „Großes Problem“; 4 – „Extremes Problem“) bewertet wird, inwieweit der Einzelne seine Funktionseinschränkungen auf das subjektive Erleben von Fatigue in drei Dimensionen (kognitiv, physisch, sozial) zurückführt. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe aller Items. Die Skalenspannweite liegt für die kognitive Dimension sowie für die physische Dimension bei 0 bis 40, für die soziale Dimension bei 0 bis 80 und für den Gesamtscore bei 0 bis 160. Eine niedrigere Punktzahl bedeutet eine geringere Auswirkung der Fatigue. Die FIS ist für die Anwendung bei MS-Patienten validiert [21].

Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96 (Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung in den Skalenwerten) sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Dimensionen (kognitive Dimension, physische Dimension und soziale Dimension). Als Responsekriterium wurde jeweils ein Wert von 15 % der Skalenspannweite definiert. Somit gelten:

- in der kognitiven Dimension sowie in der physischen Dimension jeweils eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 6 Punkte als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 6 Punkte als Verbesserung;
- In der sozialen Dimension eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 12 Punkte als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 12 Punkte als Verbesserung;
- im Gesamtscore eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 24 Punkte als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 24 Punkte als Verbesserung.

Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.

Kognitive Dysfunktion

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Patientenrelevanz

Kognitive Einschränkungen sind ein häufiges Symptom der MS. Eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit beeinträchtigt MS-Patienten im Alltag und limitiert die Arbeitsfähigkeit mitunter stark [22]. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist die bei MS-Patienten am häufigsten betroffene kognitive Funktion [23]. Sie kann mittels Symbol Digit Modalities Test (SDMT) untersucht werden. Beim SDMT müssen mit Hilfe eines Referenzschlüssels innerhalb von 90 Sekunden vorgegebene Zahlen mit vorgegebenen geometrischen Figuren verbunden werden. Erfasst wird die Anzahl richtiger Antworten. Die kognitive Dysfunktion bzw. die Bestimmung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mittels SDMT wurden in früheren Verfahren im Anwendungsgebiet bereits als patientenrelevant eingestuft [24].

Operationalisierung und Validität

In den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II wurde die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mittels SDMT erhoben. Der SDMT ist validiert und zur Bewertung kognitiver Beeinträchtigung bei MS-Patienten etabliert [25, 26]. Die Skalenspannweite des SDMT beträgt 0 bis 110 Punkte. Beim SDMT zeigt eine Zunahme der Werte eine Verbesserung an.

Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96 (Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung in den Skalenwerten). Als Responsekriterium wurde ein Wert von 15 % der Skalenspannweite definiert. Somit gelten eine Verringerung des Skalenwerts um $\geq 16,5$ Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um $\geq 16,5$ Punkte als Verbesserung. Das für den Studienbericht präspezifizierte Responsekriterium einer Veränderung um mindestens vier Punkte wurde nicht berücksichtigt, da dieser Schwellenwert (Minimal Important Difference, MID) das Kriterium hinsichtlich 15 % der Skalenspannweite nicht erfüllt.

Die Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderung seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.

4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54)

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist per se als patientenrelevante Endpunktkategorie definiert [8]. Sie wird anhand von Fragebögen erfasst, über die die Patienten die Auswirkungen ihrer Erkrankung auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerten.

Operationalisierung und Validität

In früheren Verfahren im Anwendungsgebiet kamen verschiedene Instrumente zum Einsatz, unter anderem wurde der Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54) als krankheitsspezifisches Instrument für die Nutzenbewertung berücksichtigt [11]. Der MSQoL-54 ist ein strukturierter Selbstauskunftsfragebogen, der als multidimensionales Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität dient und allgemeine und MS-spezifische Items in einem einzigen Instrument vereint. Er besteht aus zwölf Subskalen: physische Gesundheit, physische Rolleneinschränkungen, emotionale Rolleneinschränkungen, Schmerzen, emotionales Wohlbefinden, Energie, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktion, kognitive Funktion, gesundheitliche Belastung, allgemeine Lebensqualität und sexuelle Funktion. Außerdem sind zwei Einzelwerte enthalten: Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion und Veränderung des Gesundheitszustands. Nach Umrechnung der Antworten können in den Skalen, Summenscores und Einzelitems Werte von 0 bis 100 erreicht werden. Höhere Werte zeigen dabei eine höhere Lebensqualität an. Zwei Summenscores – physische Gesundheit (Physical Health Component Summary, PHCS) und psychische Gesundheit (Mental Health Component Summary, MHCS) – können aus einer gewichteten Kombination von Skalenwerten (ohne die beiden Einzelitems) abgeleitet werden. Es wird kein Gesamtscore berechnet. Der MSQoL-54 wurde aufbauend auf der Version 1 des Short Form 36 Health Survey (SF-36) speziell für MS-Patienten entwickelt und validiert [27].

Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96 (Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung in den Skalenwerten) sowohl für die Summenscores PHCS und MHCS als auch für die einzelnen Subskalen und für die beiden Einzelitems. Als Responsekriterium wurde jeweils ein Wert von 15 % der Skalenspannweite definiert. Somit gelten für alle Summenscores, Subskalen und Einzelitems eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 15 Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 15 Punkte als Verbesserung.

Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.

Short Form 36 Health Survey (SF-36)

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zuvor beschrieben.

Operationalisierung und Validität

Ein weiteres akzeptiertes und etabliertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Fragebogen SF-36, der indikationsübergreifend eingesetzt wird und im Rahmen der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet bereits mehrfach berücksichtigt wurde [2, 10]. Der SF-36 umfasst 36 Items in acht Scores: Vitalität, physische Funktionsfähigkeit, physische Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit sowie psychisches Wohlbefinden. Nach Umrechnung der Antworten können in den Skalen und Einzelitems Werte von 0 bis 100 erreicht werden. Höhere Werte zeigen dabei eine höhere Lebensqualität an. Die Skalen und Einzelitems können nativ oder normbasiert ausgewertet werden. Außerdem werden zwei normbasierte Summenscores berechnet: Summenscore der physischen Komponente (Physical Component Summary, PCS) und Summenscore der psychischen Komponente (Mental Component Summary, MCS) [28, 29]. Die Validität des SF-36 wurde bei MS-Patienten im Zuge der Entwicklung des MSQoL-54 bestätigt [27].

Die Informationen des SF-36 fließen in den MSQoL-54 ein. In den Studienberichten zu ULTIMATE I und ULTIMATE II wurden die Ergebnisse aus der Abfrage der SF-36-Items auch separat dargestellt [30, 31]. Aus Transparenzgründen sind im vorliegenden Dossier daher Responderanalysen zu Woche 96 (Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung in den Skalenwerten) für die Summenscores PCS und MCS ebenfalls dargestellt. Als Responsekriterium wurde ein Wert von 5 definiert. Dieses Responsekriterium wurde bereits in Verfahren der frühen Nutzenbewertung innerhalb des Anwendungsgebiets anerkannt [32]. Eine weitere Analyse berücksichtigte das Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Auf Basis der im SF-36 (Version 1) praktisch erreichbaren normbasierten Werte ergeben sich als Responsekriterium 9,4 Punkte im PCS und 9,6 Punkte im MCS. Diese so definierten Schwellenwerte wurden bereits in Verfahren der frühen Nutzenbewertung anerkannt [33]. Somit gelten:

- im PCS eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,4$ Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,4$ Punkte als Verbesserung;
- im MCS eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,6$ Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,6$ Punkte als Verbesserung.

Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.

4.2.5.2.3.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten belasten können. Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie. Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE.

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit als Unerwünschte Ereignisse (nach Schweregrad sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE) stellt gemäß Verfahrensordnung des G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar [8].

Operationalisierung und Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Die Kodierung der UE wurde gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) vorgenommen.

Folgende Auswertungen sind im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Gesamtrate UE (aufgrund der Spruchpraxis des G-BA nur ergänzend dargestellt)
- Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)
- Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE
- Gesamtrate UE, differenziert nach Schweregrad gemäß CTCAE (schwere und nicht schwere UE)
- UE, SUE und UE nach Schweregrad nach Organsystemen (System Organ Class, SOC) und Einzelereignissen (Preferred Terms, PT) gemäß MedDRA:
 - für UE unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;
 - für schwere UE 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 zehn Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest; AESI) als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend)

UE von besonderem Interesse waren präspezifiziert. Sie umfassen Zytopenie, hepatische Dysfunktion, Hypogammaglobulinämie, infusionsbedingte Reaktionen, maligne Erkrankungen und schwerwiegende Infektionen. Die der Auswertung zugrundeliegenden Definitionen sind in Anhang 4-J aufgeführt.

Weiterhin wurden die Analysen zur Gesamtrate der UE, zur Gesamtrate der SUE sowie zur Gesamtrate der schweren UE reproduziert unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (Die Liste der diesbezüglich berücksichtigten MedDRA Preferred Terms wurde von zwei

medizinischen Experten unabhängig voneinander zusammengestellt und ist in Anhang 4-L dargestellt).

4.2.5.2.4 Statistische Auswertung

Alle Analysen zu den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in Analogie zur präspezifizierten Auswertung für den Studienbericht auf Basis der mITT-Population (modified Intention-to-Treat) ausgewertet. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (nach ITT-Prinzip), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung zu Studienbeginn sowie eine nach Studienbeginn vorgenommen worden war. Die Endpunkte zur Mortalität sowie zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation ausgewertet. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten.

Der Behandlungseffekt im Endpunkt Jährliche Schubrate wurde mittels Negativbinomialmodell analysiert. Das Modell wurde auf die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren (EDSS-Strata und Region) adjustiert. Die logarithmierte Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable berücksichtigt. Die Jährliche Schubrate in den Behandlungsarmen wurde zusammen mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) dargestellt, der geschätzte Behandlungseffekt als Rate Ratio zusammen mit dem 95%-KI und dem p-Wert.

Für Ereigniszeitanalysen wurde der Behandlungseffekt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Dargestellt wurde die Hazard Ratio (HR) inklusive 95%-KI und p-Wert (Score-Test). Für die einzelnen Behandlungsarme wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt. Außerdem wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis in jeder Behandlungsgruppe dargestellt. Zusätzlich erfolgte die grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Patienten unter Risiko.

Für kontinuierliche Endpunkte wurden für jeden Behandlungsarm der jeweilige Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn und zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt angegeben sowie die mittlere Veränderung von Studienbeginn bis zum jeweiligen Zeitpunkt inklusive SD. Außerdem wurde die mittlere Veränderung über die Methode der kleinsten Fehlerquadrate geschätzt und die Least-Square-Mittelwerte (LS-MW) mit zugehörigem Standardfehler (SE) grafisch im Zeitverlauf dargestellt. Die mittlere Veränderung von Studienbeginn bis zum Studienende wurde ebenfalls über die Methode der kleinsten Fehlerquadrate geschätzt. Für jeden Behandlungsarm wurde der jeweilige LS-MW inklusive 95%-KI angegeben. Der Behandlungseffekt wurde als LS-MW-Differenz geschätzt und zusammen mit dem 95%-KI und dem p-Wert dargestellt. Hierfür wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model with Repeated Measures; MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix, eingeschränkter Maximum-Likelihood-Schätzung und Satterthwaite-Approximation angewendet. Das Modell berücksichtigte Behandlung, Region,

EDSS-Strata, den Auswertungszeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Auswertungszeitpunkt sowie den Ausgangswert als Kovariaten. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit dem zugehörigen 95%-KI nach Hedges' g berechnet.

Für kategorielle Variablen wurde der Anteil der Patienten mit Ereignis je Behandlungsarm angegeben. Als Effektschätzer wurden das Relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95%-KI dargestellt und der p-Wert (exakter Test nach Fisher) angegeben. Dabei wurde die OR unadjustiert mittels logistischer Regression geschätzt. Für das RR und die RD basierten die Intervallschätzer auf der Approximation durch die Normalverteilung. Beim Auftreten von Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

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

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.

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. 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.

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II beruhen auf identischen Protokollen. Beide Studien werden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst.

Für diese gepoolte Analyse wurden die individuellen Patientendaten (IPD) von ULTIMATE I und ULTIMATE II verwendet. Die gepoolte Analyse basiert auf denselben Analysepopulationen, die in den Analysen der Einzelstudien verwendet wurden (Abschnitt 4.2.5.2.4). Alle oben beschriebenen Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2.3) wurden in die gepoolte Analyse einbezogen und mit denselben Effektschätzern analysiert (Abschnitt 4.2.5.2.4).

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den einzelnen Studien sowie der Gesamteffekt wurden anhand von Forest Plots zusammengefasst. Die Berechnung der gepoolten Effekte einschließlich der Konfidenzintervalle erfolgte auf der Grundlage einer gepoolten IPD-Analyse unter Verwendung derselben Modelle, die in den Analysen der Einzelstudien verwendet wurden (ergänzt um „Studie“ als fester Effekt). Ein Test auf Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte nicht, da im vorliegenden Fall die kompletten Datensätze zweier identischer Studien gepoolt ausgewertet wurden und keine meta-analytische Zusammenfassung zweier Studien erfolgte.

Die oben definierte gepoolte IPD-Analyse wurde für jede Subgruppenkategorie wiederholt.

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.

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.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II wurden Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt (Jährliche Schubrate) und zu sekundären Endpunkten (nach zwölf Wochen bestätigte Behinderungsprogression; Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen) vorgenommen, die in den Studienberichten aufgeführt sind [30, 31]. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.

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 4.3.1.3.2).

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.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden Subgruppen analysiert:

Für den Studienbericht präspezifizierte Subgruppen [34, 35]

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (weiß; sonstige)
- Alter (< 38 Jahre; ≥ 38 Jahre)
- Region (USA und Westeuropa [USA, Spanien, Vereinigtes Königreich]; Osteuropa [alle anderen Länder])
- Krankheitsschwere gemäß EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$)
- Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (≤ 1 ; 2 ; ≥ 3)
- Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ja; nein)
- Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (0 ; ≥ 1)

Es wurden die für den Studienbericht präspezifizierten Subgruppen mit den dafür definierten Trennpunkten herangezogen. Zwei Subgruppen wurden analog dem Studienbericht aufgrund kleiner Stichprobengrößen post-hoc jedoch neu gruppiert. Zur Analyse der Subgruppe nach Abstammung wurden die Kategorien „weiß“ oder „sonstige Abstammung“ verwendet (ursprüngliche Definition laut statistischem Analyseplan: weiß; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch, indigene Völker Amerikas oder Alaskas; indigene Völker Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln; sonstige; aufgrund länderspezifischer Vorgaben nicht verfügbar). Die Anzahl der Schübe in den zwei Jahren vor Studienbeginn wurde angegeben mit „ ≤ 1 “; „ 2 “ sowie „ ≥ 3 “ (ursprüngliche Definition laut statistischem Analyseplan: ≤ 1 ; 2 ; 3 und ≥ 4) [30, 31].

Für den Studienbericht waren nur Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt vorgesehen. Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte erfolgten *post hoc*.

Für ergänzend dargestellte Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen vorgenommen. Subgruppenanalysen wurden außerdem nur durchgeführt, wenn alle resultierenden Subgruppen mindestens zehn Patienten umfassten. Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse wurden nur durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren. Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse und für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden unabhängig von einer statistischen Signifikanz in der Gesamtpopulation durchgeführt.

Zur Analyse von Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale wurden den jeweils zugrundeliegenden Modellen die entsprechende Subgruppenvariable und der Interaktionsterm (Treatment-by-Subgroup) hinzugefügt. Ein p-Wert von $< 0,05$ zeigt eine Interaktion an. Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest wurden im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Die Ergebnisse dieser und aller weiteren Subgruppenanalysen wurden in Anhang 4-I berichtet. Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-M.

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

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.

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}

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.*

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.

- *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.*

Nicht zutreffend.

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
RMS201	ja	ja ^a	abgeschlossen	52 Wochen	Ublituximab (6 Kohorten) Placebo
RMS301 (ULTIMATE I)	ja	ja ^a	abgeschlossen	120 Wochen	Ublituximab, Teriflunomid
RMS302 (ULTIMATE II)	ja	ja ^a	abgeschlossen	120 Wochen	Ublituximab, Teriflunomid
a: Neuraxpharm hat die europäischen Rechte für Ublituximab erworben. Das Sponsoring der Studie und die Marktzulassung von Ublituximab erfolgten durch TG Therapeutics.					

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 Tabelle 4-6 bildet den Studienstatus zum 18.12.2023 ab.

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
RMS201	Kriterium Vergleichstherapie nicht erfüllt; anderer Komparator (Placebo)

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.

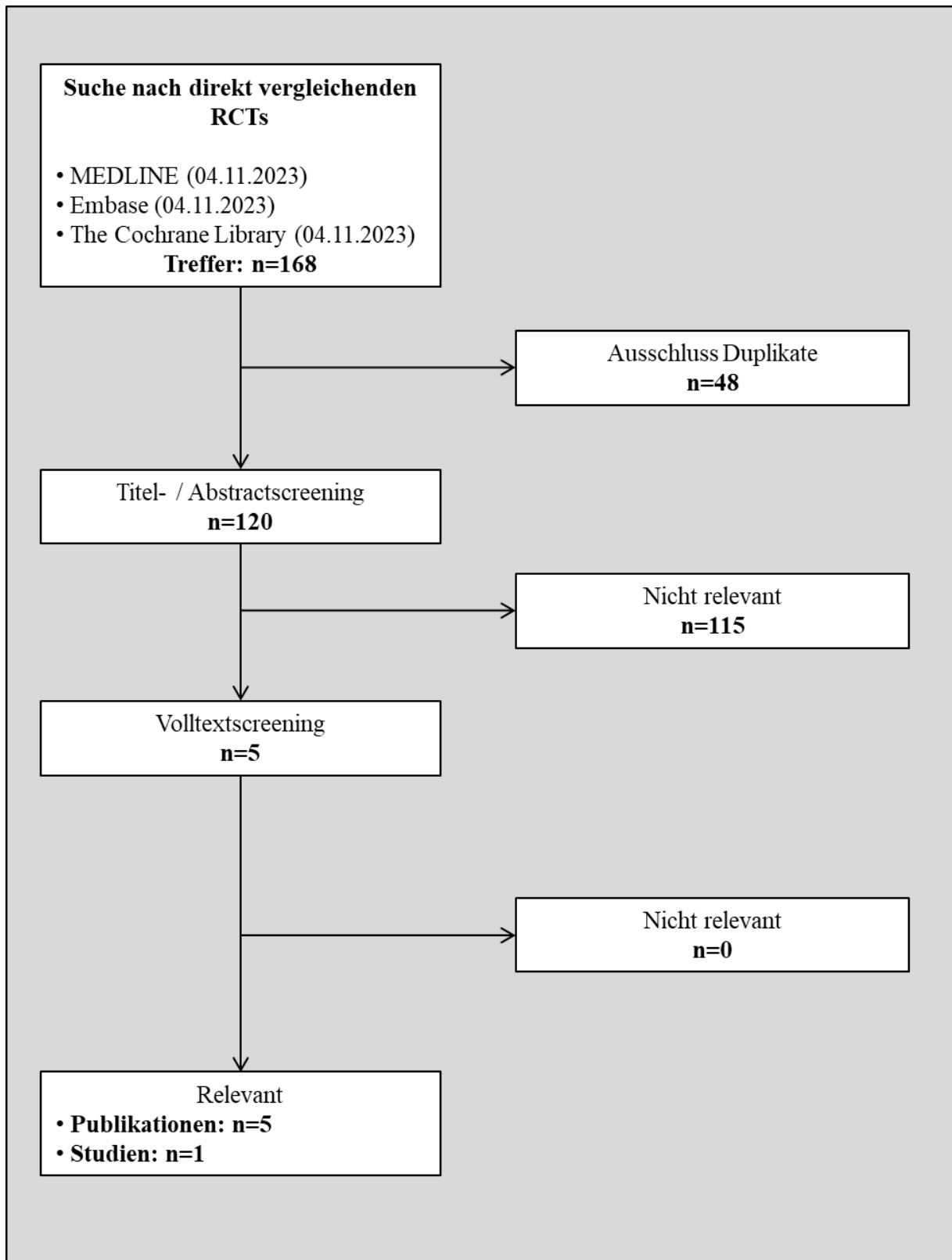


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel¹⁶

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.

¹⁶ Für die Teilanwendungsgebiete A1 und A2 wurde eine gemeinsame Recherche durchgeführt

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 Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RMS301 (ULTIMATE I)	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT03277261 [36, 37] <u>ICTRP WHO:</u> EUCTR2017-000638-75-PL [38] EUCTR2017-000638-75-GB [39] NCT03277261 [40] <u>EU Clinical Trials Register</u> EU-CTR2017-000638-75 [41, 42]	ja	ja	abgeschlossen
RMS302 (ULTIMATE II)	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT03277248 [43, 44] <u>ICTRP WHO:</u> NCT03277248 [45] EUCTR2017-000639-15-GB [46] <u>EU Clinical Trials Register</u> EU-CTR2017-000639-15 [47, 48]	ja	ja	abgeschlossen
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.				

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 Tabelle 4-8 bildet den Studienstatus zum 05.11.2023 ab.

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)
RMS301 (ULTIMATE I)	keine	ja	ja	ja
RMS302 (ULTIMATE II)	keine	ja	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

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 Tabelle 4-9 bildet den Stand zum 01.12.2023 ab (Datum der Durchführung der Recherche).

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])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
RMS301 (ULTIMATE I) ^g	ja	ja ^e	ja	ja [30]	ja [36–42]	ja ^f [36, 41, 49]
RMS302 (ULTIMATE II) ^g	ja	ja ^e	ja	ja [31]	ja [43–48]	ja ^f [43, 47, 49]
<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>e: Neuraxpharm hat die europäischen Rechte für Ublituximab erworben. Das Sponsoring der Studie und die Marktzulassung von Ublituximab erfolgten durch TG Therapeutics.</p> <p>f: Enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche</p> <p>g: Im weiteren Verlauf des Dokuments wird die Bezeichnung ULTIMATE I bzw. II verwendet.</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.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ULTIMATE I	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren mit RMS mit aktiver Erkrankung und ≥ 2 Schüben in den letzten zwei Jahren oder ein Schub im letzten Jahr und/oder ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion zu Studienbeginn	Ublituximab (N = 274) Teriflunomid (N = 275)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 96 Wochen Nachbeobachtung: 20 Wochen	Belarus, Georgien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 9/2017 – 11/2020	Jährliche Schubrate Behinderungs- progression, Verbesserung der Behinderung, Fatigue, Kognitive Dysfunktion, Sicherheit und Verträglichkeit
ULTIMATE II	wie ULTIMATE I	wie ULTIMATE I	Ublituximab (N = 272) Teriflunomid (N = 273)	wie ULTIMATE I	Belarus, Kroatien, Polen, Russland, Spanien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 8/2017 – 11/2020	wie ULTIMATE I
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						

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

Studie	Ublituximab	Teriflunomid	Prämedikation
ULTIMATE I	Ublituximab i. v. als Infusion 150 mg über vier Stunden an Tag 1 450 mg über eine Stunde an Tag 15 sowie in den Wochen 24, 48 und 72 + Placebo p. o. als Tablette einmal täglich ab Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95	Teriflunomid p. o. als Tablette 14 mg einmal täglich ab Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95 + Placebo i. v. als Infusion an den Tagen 1 und 15 sowie in den Wochen 24, 48 und 72	30 bis 60 Minuten vor Infusion: Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent, p. o.) und Kortikosteroid (Dexamethason 10 bis 20 mg oder Äquivalent, p. o.)
ULTIMATE II	wie ULTIMATE I	wie ULTIMATE I	wie ULTIMATE I
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis			

Tabelle 4-13: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sicherheitspopulation		
	Ublituximab	Teriflunomid
ULTIMATE I	N = 273	N = 275
Anzahl intravenöser Behandlungen mit der Studienmedikation (inkl. Placebo)		
MW (SD)	4,8 (0,78)	4,9 (0,61)
Median	5,0	5,0
Minimum; Maximum	1 – 5	1 – 5
Behandlungsdauer mit oraler Studienmedikation (inkl. Placebo) in Tagen		
MW (SD)	626,0 (135,83)	638,9 (115,55)
Median	665,0	665,0
Minimum; Maximum	1 – 702	14 – 694
ULTIMATE II	N = 272	N = 273
Anzahl intravenöser Behandlungen mit der Studienmedikation (inkl. Placebo)		
MW (SD)	4,9 (0,38)	4,8 (0,73)
Median	5,0	5,0
Minimum; Maximum	2 – 5	1 – 5
Behandlungsdauer mit oraler Studienmedikation (inkl. Placebo) in Tagen		
MW (SD)	651,8 (74,24)	627,0 (130,84)
Median	665,0	665,0
Minimum; Maximum	88 – 702	15 – 785
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie)

	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ULTIMATE I und II	
	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid
	N = 271	N = 274	N = 272	N = 272	N = 543	N = 546
Alter (Jahre)						
MW (SD)	36,2 (8,42)	37,0 (9,63)	34,5 (8,76)	36,2 (8,96)	35 (9)	37 (9)
Median	36,0	36,5	33,0	36,0	35	36
Spanne	18 – 55	18 – 55	18 – 55	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Alter (Jahre), n (%)						
< 38	150 (55,4)	146 (53,3)	176 (64,7)	156 (57,4)	326 (60,0)	302 (55,3)
≥ 38	121 (44,6)	128 (46,7)	96 (35,3)	116 (42,6)	217 (40,0)	244 (44,7)
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	166 (61,3)	179 (65,3)	178 (65,4)	176 (64,7)	344 (63,4)	355 (65,0)
Männlich	105 (38,7)	95 (34,7)	94 (34,6)	96 (35,3)	199 (36,6)	191 (35,0)
Abstammung, n (%)						
Schwarz oder Afroamerikanisch	6 (2,2)	6 (2,2)	2 (0,7)	3 (1,1)	8 (1,5)	9 (1,6)
Indigene Völker Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,5)
Weiß	264 (97,4)	266 (97,1)	269 (98,9)	268 (98,5)	533 (98,2)	534 (97,8)
Ethnie, n (%)						
Hispanisch oder Latino	7 (2,6)	2 (0,7)	6 (2,2)	3 (1,1)	13 (2,4)	5 (0,9)
Nicht-Hispanisch oder Latino	260 (95,9)	266 (97,1)	262 (96,3)	262 (96,3)	522 (96,1)	528 (96,7)
Nicht berichtet	4 (1,5)	4 (1,5)	2 (0,7)	2 (0,7)	6 (1,1)	6 (1,1)
Unbekannt	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	5 (1,8)	2 (0,4)	7 (1,3)
Gewicht (kg)						
MW (SD)	71,2 (16,71)	71,7 (17,65)	70,2 (17,28)	69,1 (14,99)	71 (17)	70 (16)
Median	69,0	69,5	67,0	67,0	68	68
Spanne	43 – 135	41 – 135	42 – 137	38 – 125	42 – 137	38 – 135
Gewicht, n (%)						
< 50 kg	15 (5,5)	16 (5,8)	18 (6,6)	15 (5,5)	33 (6,1)	31 (5,7)
≥ 50 kg bis < 100 kg	235 (86,7)	235 (85,8)	235 (86,4)	245 (90,1)	470 (86,6)	480 (87,9)
≥ 100 kg	21 (7,7)	23 (8,4)	19 (7,0)	12 (4,4)	40 (7,4)	35 (6,4)

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

	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ULTIMATE I und II	
	Ublituximab Teriflunomid		Ublituximab Teriflunomid		Ublituximab Teriflunomid	
	N = 271	N = 274	N = 272	N = 272	N = 543	N = 546
Größe (cm)						
MW (SD)	170,3 (8,81)	169,7 (9,01)	170,1 (8,60)	170,3 (8,59)	170 (9)	170 (9)
Median	169,0	168,5	169,0	169,0	169	169
Spanne	150 – 198	147 – 192	152 – 202	150 – 194	150 – 202	147 – 194
BMI (kg/m²)						
MW (SD)	24,4 (5,00)	24,8 (5,12)	24,2 (5,32)	23,8 (4,61)	24,3 (5,2)	24,3 (4,9)
Median	23,4	23,6	22,7	23,1	23,2	23,4
Spanne	16,5 – 48,1	13,4 – 41,7	16,5 – 48,8	15,4 – 43,3	16,5 – 48,8	13,4 – 43,3
BMI (kg/m²), n (%)						
< 30 kg/m ²	239 (88,2)	233 (85,0)	236 (86,8)	244 (89,7)	475 (87,5)	477 (87,4)
≥ 30 kg/m ²	32 (11,8)	41 (15,0)	29 (10,7)	27 (9,9)	61 (11,2)	68 (12,5)
Fehlende Werte	-	-	7 (2,6)	1 (0,4)	7 (1,3)	1 (0,2)
Land, n (%)						
Belarus	31 (11,4)	32 (11,7)	29 (10,7)	34 (12,5)	60 (11,0)	66 (12,1)
Polen	19 (7,0)	20 (7,3)	39 (14,3)	38 (14,0)	58 (10,7)	58 (10,6)
Russland	65 (24,0)	68 (24,8)	78 (28,7)	85 (31,3)	143 (26,3)	153 (28,0)
Spanien	1 (0,4)	4 (1,5)	6 (2,2)	2 (0,7)	7 (1,3)	6 (1,1)
Ukraine	55 (20,3)	52 (19,0)	74 (27,2)	69 (25,4)	129 (23,8)	121 (22,2)
Vereinigtes Königreich	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (1,5)	1 (0,4)	6 (1,1)	3 (0,5)
USA	23 (8,5)	25 (9,1)	17 (6,3)	19 (7,0)	40 (7,4)	44 (8,1)
Serbien	33 (12,2)	31 (11,3)	-	-	33 (6,1)	31 (5,7)
Georgien	42 (15,5)	40 (14,6)	-	-	42 (7,7)	40 (7,3)
Kroatien	-	-	25 (9,2)	24 (8,8)	25 (4,6)	24 (4,4)
Region, n (%)						
Osteuropa	245 (90,4)	243 (88,7)	245 (90,1)	250 (91,9)	490 (90,2)	493 (90,3)
USA und Westeuropa	26 (9,6)	31 (11,3)	27 (9,9)	22 (8,1)	53 (9,8)	53 (9,7)
Leberinsuffizienz, n (%)						
Keine	246 (90,8)	252 (92,0)	256 (94,1)	246 (90,4)	502 (92,4)	498 (91,2)
Leicht ^a	24 (8,9)	20 (7,3)	14 (5,1)	21 (7,7)	38 (7,0)	41 (7,5)
Moderat ^b	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,7)	5 (1,8)	3 (0,6)	7 (1,3)
Niereninsuffizienz, n (%)						
Keine ^c	162 (59,8)	170 (62,0)	159 (58,5)	144 (52,9)	321 (59,1)	314 (57,5)
Leicht ^d	107 (39,5)	101 (36,9)	111 (40,8)	127 (46,7)	218 (40,1)	228 (41,8)

	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ULTIMATE I und II	
	Ublituximab Teriflunomid		Ublituximab Teriflunomid		Ublituximab Teriflunomid	
	N = 271	N = 274	N = 272	N = 272	N = 543	N = 546
Moderat ^e	2 (0,7)	3 (1,1)	2 (0,7)	1 (0,4)	4 (0,7)	4 (0,7)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						
a: Gesamtbilirubin > ULN und $\leq 1,5 \times$ ULN oder ALT > ULN oder AST > ULN).						
b: Gesamtbilirubin > $1,5 \times$ ULN und $\leq 3 \times$ ULN.						
c: GFR ≥ 90 ml/min.						
d: GFR ≥ 60 bis < 90 ml/min.						
e: GFR ≥ 30 bis < 60 ml/min.						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitsspezifische Charakteristika)

	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ULTIMATE I und II	
	Ublituximab Teriflunomid		Ublituximab Teriflunomid		Ublituximab Teriflunomid	
	N = 271	N = 274	N = 272	N = 272	N = 543	N = 546
Erkrankungsdauer seit Symptombeginn (Jahre)						
MW (SD)	7,5 (6,48)	6,8 (5,89)	7,3 (6,52)	7,4 (6,26)	7,4 (6,5)	7,1 (6,1)
Median	5,7	5,3	6,1	6,3	5,8	5,7
Spanne	0,2 – 29,7	0,2 – 31,0	0,2 – 31,6	0,2 – 37,5	0,2 – 31,6	0,2 – 37,5
Erkrankungsdauer seit Diagnose (Jahre)						
MW (SD)	4,9 (5,24)	4,5 (4,96)	5,0 (5,62)	5,0 (5,17)	5,0 (5,4)	4,7 (5,1)
Median	2,9	2,5	3,2	3,7	3,0	2,8
Spanne	0,1 – 27,5	0,04 – 25,7	0,1 – 28,3	0,1 – 30,1	0,1 – 28,3	0,04 – 30,1
Zeit seit letztem Schub (Monate)						
MW (SD)	6,4 (6,88)	5,8 (3,45)	7,8 (9,75)	6,7 (5,88)	7,1 (8,5)	6,2 (4,8)
Median	5,0	5,0	5,9	5,2	5,5	5,0
Spanne	1,0 – 100,3	1,3 – 27,0	1,6 – 93,0	1,3 – 60,3	1,0 – 100,3	1,3 – 60,3
Anzahl der Schübe im letzten Jahr, n (%)						
0	11 (4,1)	8 (2,9)	16 (5,9)	15 (5,5)	27 (5,0)	23 (4,2)
1	178 (65,7)	173 (63,1)	182 (66,9)	192 (70,6)	360 (66,3)	365 (66,8)
2	68 (25,1)	79 (28,8)	66 (24,3)	51 (18,8)	134 (24,7)	130 (23,8)
3	13 (4,8)	10 (3,6)	4 (1,5)	12 (4,4)	17 (3,1)	22 (4,0)
≥ 4	1 (0,4)	4 (1,5)	4 (1,5)	2 (0,7)	5 (0,9)	6 (1,1)
Anzahl der Schübe im letzten Jahr						
MW (SD)	1,3 (0,65)	1,4 (0,67)	1,3 (0,65)	1,2 (0,65)	1,29 (0,65)	1,31 (0,67)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Spanne	0 – 4	0 – 4	0 – 4	0 – 4	0 – 4	0 – 4

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

	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ULTIMATE I und II	
	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid
	N = 271	N = 274	N = 272	N = 272	N = 543	N = 546
Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren, n (%)						
0	2 (0,7)	2 (0,7)	5 (1,8)	6 (2,2)	7 (1,3)	8 (1,5)
1	105 (38,7)	89 (32,5)	112 (41,2)	104 (38,2)	217 (40,0)	193 (35,3)
2	122 (45,0)	125 (45,6)	113 (41,5)	122 (44,9)	235 (43,3)	247 (45,2)
3	24 (8,9)	38 (13,9)	30 (11,0)	29 (10,7)	54 (9,9)	67 (12,3)
≥ 4	18 (6,6)	20 (7,3)	12 (4,4)	11 (4,0)	30 (5,5)	31 (5,7)
Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren						
MW (SD)	1,8 (0,96)	2,0 (1,11)	1,8 (0,94)	1,8 (0,92)	1,8 (0,95)	1,9 (1,03)
Median	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Spanne	0 – 7	0 – 11	0 – 7	0 – 7	0 – 7	0 – 11
EDSS-Score						
MW (SD)	3,0 (1,21)	2,9 (1,17)	2,8 (1,31)	3,0 (1,20)	2,9 (1,26)	2,9 (1,19)
Median	3,0	3,0	2,5	3,0	3,0	3,0
Spanne	0,0 – 5,5	0,0 – 6,0	0,0 – 5,5	0,0 – 5,5	0,0 – 5,5	0,0 – 6,0
EDSS-Score, n (%)						
≤ 3,5	200 (73,8)	208 (75,9)	218 (80,1)	206 (75,7)	418 (77,0)	414 (75,8)
> 3,5	71 (26,2)	66 (24,1)	54 (19,9)	66 (24,3)	125 (23,0)	132 (24,2)
Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen, n (%)						
0	153 (56,5)	156 (56,9)	131 (48,2)	135 (49,6)	284 (52,3)	291 (53,3)
≥ 1	117 (43,2)	116 (42,3)	141 (51,8)	135 (49,6)	258 (47,5)	251 (46,0)
Keine Angabe	1 (0,4)	2 (0,7)	0	2 (0,7)	1 (0,2)	4 (0,7)
Anzahl der T2-Läsionen						
MW (SD)	64,1 (38,59)	60,4 (37,01)	65,3 (41,23)	64,0 (41,23)	65 (40)	62 (39)
Median	55,0	54,0	56,5	53,5	56	54
Spanne	2 – 220	5 – 248	4 – 232	9 – 219	2 – 232	5 – 248
T2-Läsionsvolumen (ml)						
MW (SD)	15,9 (16,01)	14,9 (15,85)	14,7 (13,53)	15,7 (17,46)	15 (15)	15 (17)
Median	9,9	9,9	11,0	9,6	11	10
Spanne	0,4 – 89,8	0,5 – 131,6	0,5 – 83,1	0,5 – 123,1	0,4 – 89,8	0,5 – 131,6
Hirnvolumen (mm³)						
MW (SD)	1.654.620,4 (117.101,62)	1.670.187,7 (109.342,89)	1.679.927,3 (93.579,97)	1.667.349,0 (100.659,84)	1.667.320,5 (106.608,99)	1.668.773,6 (105.019,57)
Median	1.655.429,9	1.676.764,8	1.681.273,9	1.672.869,0	1.672.162,6	1.675.241,4

	ULTIMATE I		ULTIMATE II		ULTIMATE I und II	
	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid	Ublituximab	Teriflunomid
	N = 271	N = 274	N = 272	N = 272	N = 543	N = 546
Spanne	1.229.362,9 – 1.966.986,6	1.148.989,1 – 1.904.982,9	1.407.942,2 – 1.891.616,0	1.418.113,0 – 1.973.716,6	1.229.362,9 – 1.966.986,6	1.148.989,1 – 1.973.716,6
MS-Therapien vor Studienbeginn, n (%)						
Ja (≥ 1 Monat)	107 (39,5)	109 (39,8)	131 (48,2)	115 (42,3)	238 (43,8)	224 (41,0)
Interferon beta-1a/1b	52 (19,2)	49 (17,9)	71 (26,1)	58 (21,3)	123 (22,7)	107 (19,6)
Glatirameracetat	45 (16,6)	36 (13,1)	40 (14,7)	34 (12,5)	85 (15,7)	70 (12,8)
Laquinimod	19 (7,0)	22 (8,0)	29 (10,7)	30 (11,0)	48 (8,8)	52 (9,5)
Dimethylfumarat	8 (3,0)	7 (2,6)	4 (1,5)	1 (0,4)	12 (2,2)	8 (1,5)
Fingolimod	5 (1,8)	2 (0,7)	2 (0,7)	3 (1,1)	7 (1,3)	5 (0,9)
Andere	7 (2,6)	17 (6,2)	17 (6,2)	18 (6,6)	24 (4,4)	35 (6,4)
Schubtherapie mit Steroiden zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studienbeginn, n (%)						
Ja	257 (94,8)	254 (92,7)	253 (93,0)	243 (89,3)	510 (93,9)	497 (91,0)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						

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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II waren randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, internationale, multizentrische Studien der Phase III im Parallelgruppensdesign. Ziel war jeweils die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid bei Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung. Der primäre Endpunkt war jeweils die jährliche Schubrate ermittelt zu Woche 96.

In die Studien wurden erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, bei denen eine RMS-Diagnose gemäß den McDonald-Kriterien aus dem Jahr 2010 gestellt worden

war und bei denen eine aktive Erkrankung vorlag. Eine aktive Erkrankung lag vor, wenn die Patienten mindestens zwei Schübe in den letzten zwei Jahren oder einen Schub im letzten Jahr vor Studienbeginn und/oder mindestens eine Gd-anreichernde Läsion zum Screening aufwiesen.

Die Studien umfassten jeweils eine vierwöchige Screeningphase, eine doppelblinde Behandlungsphase von 96 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von 20 Wochen, in der die Dokumentation von UE fortgesetzt wurde. Für die Nutzenbewertung wurden die doppelblinden Behandlungsphasen herangezogen.

4.3.1.2.1.2 Studienmedikation

Patienten im Ublituximab-Arm erhielten Ublituximab als intravenöse (i. v.) Infusion. Dabei erfolgte die erste Applikation in einer Dosierung von 150 mg über vier Stunden an Tag 1. Weitere Applikationen erfolgten in einer Dosierung von 450 mg über eine Stunde an Tag 15 sowie in den Wochen 24, 48 und 72. Außerdem erhielten die Patienten Placebo-Tabletten zur oralen Einnahme ab Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95.

Patienten im Teriflunomid-Arm erhielten Teriflunomid in einer Dosierung von 14 mg als Tabletten zur oralen Einnahme ab Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95. Außerdem erhielten die Patienten Placebo-Infusionen an den Tagen 1 und 15 sowie in den Wochen 24, 48 und 72.

Etwa 30 bis 60 Minuten vor den Infusionen war in beiden Gruppen eine Prämedikation zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen erforderlich. Diese beinhaltete die orale Gabe eines Antihistaminikums (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) und eines Kortikosteroids (Dexamethason 10 bis 20 mg oder Äquivalent).

4.3.1.2.1.3 Patientenfluss und Analysepopulationen

In der Studie ULTIMATE I wurden insgesamt 274 Patienten in den Ublituximab-Arm und 275 Patienten in den Teriflunomid-Arm randomisiert. 273 Patienten im Ublituximab-Arm und 275 Patienten im Teriflunomid-Arm erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und bilden die Sicherheitspopulation. 271 Patienten im Ublituximab-Arm und 274 Patienten im Teriflunomid-Arm erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments und hatten mindestens einen Wirksamkeitsparameter zu Studienbeginn und einen Wirksamkeitsparameter nach Studienbeginn vorliegen. Diese Patienten bilden die mITT-Population der Studie ULTIMATE I.

In der Studie ULTIMATE II wurden insgesamt 272 Patienten in den Ublituximab-Arm und 273 Patienten in den Teriflunomid-Arm randomisiert. Alle randomisierten Patienten erhielten auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation und bilden die Sicherheitspopulation. Jeweils 272 Patienten in beiden Armen erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments und hatten mindestens einen Wirksamkeitsparameter zu Studienbeginn und einen Wirksamkeitsparameter nach Studienbeginn vorliegen. Diese Patienten bilden die mITT-Population der Studie ULTIMATE II.

In ULTIMATE I schlossen 240 Patienten des Ublituximab-Arms und 252 Patienten des Teriflunomid-Arms die Studie ab (Woche 96), in der Studie ULTIMATE II waren dies 254 und 239 Patienten. Die Anzahl an intravenösen Infusionen mit Ublituximab betrug in beiden Studien 5,0 im Median. Die mediane Behandlungsdauer mit Teriflunomid betrug in beiden Studien 665,0 Tage (Tabelle 4-13).

4.3.1.2.1.4 Teilpopulationen

Wie in Abschnitt 4.2.5.2.1 ausgeführt, ist das Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen unterteilt. Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II lieferten Ergebnisse für den Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid, das als zVT für die Teilpopulation A1 definiert ist. Da der Anteil der Patienten der Teilpopulation A1 insgesamt 93,6 % der Gesamtpopulationen der beiden ULTIMATE-Studien umfasst (94,5 % in ULTIMATE I und 92,6 % in ULTIMATE II), wurden gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG [5] im Weiteren die Daten der Gesamtpopulationen der beiden ULTIMATE-Studien bzw. gepoolte Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulationen herangezogen.

4.3.1.2.1.5 Charakteristika der Studienpopulationen

Die Populationen waren sowohl zwischen den Studienarmen als auch zwischen den Studien hinsichtlich der in Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 aufgeführten demographischen Charakteristika und den Krankheitscharakteristika im Wesentlichen ähnlich. Es wurden keine relevanten Unterschiede festgestellt.

Demographie

Das mittlere Alter der Patienten lag in den einzelnen Behandlungsgruppen der beiden Studien bei 34,5 bis 37,0 Jahren. Der Frauenanteil lag bei 61,3 bis 65,4 %.

Krankheitscharakteristika

Die meisten Patienten (97 bis 98 %) hatten eine schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (MS), der Anteil der Patienten mit sekundär progredienter MS betrug entsprechend 2 bis 3 % [49]. Die Zeit seit Symptombeginn lag in den einzelnen Behandlungsgruppen der beiden Studien im Mittel bei 6,8 bis 7,5 Jahren. Etwa 51,8 % bis 60,5 % hatten noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten. Die mittlere Anzahl an Schüben lag bei 1,2 bis 1,4 in den letzten zwölf Monaten und bei 1,8 bis 2,0 in den letzten 24 Monaten. Der mittlere EDSS-Wert zu Studienbeginn betrug 2,8 bis 3,0. Insgesamt 48,2 % bis 56,9 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn keine Gd-anreichernden Läsionen auf.

4.3.1.2.1.6 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II handelt es sich um multinationale Studien, in die überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden. In den ULTIMATE-Studien wurden die etablierten und von der EMA im Zulassungskontext empfohlenen [12] und damit auch für den deutschen Versorgungskontext relevanten Endpunkte erhoben. In den Subgruppenanalysen für das prädefinierte Merkmal Region (USA und Westeuropa versus Osteuropa) zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (siehe

Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der ULTIMATE-Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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			
ULTIMATE I	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II wurden randomisiert durchgeführt. Die Randomisierung und die Gruppenzuteilung erfolgten verdeckt mittels Interactive Web Response System (IWRS). Die Patienten und die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen blieben bis zum Datenbankschluss der Behandlungsphase verblindet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

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

Endpunkte	ULTIMATE I	ULTIMATE II
Mortalität		
Todesfälle	ja	ja
Morbidität		
Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate	ja	ja
Behinderung – 24W-CDP	ja	ja
Behinderung – 24W-CDI	ja	ja
Behinderung –MSFC	ja	ja
Fatigue – FIS	ja	ja
Kognitive Dysfunktion – SDMT	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL-54	ja	ja
SF-36	ja	ja
Sicherheit und Verträglichkeit		
Gesamtraten UE, SUE, Studienabbrüche aufgrund von UE, UE nach Schweregrad	ja	ja
UE, SUE und UE nach Schweregrad nach SOC/PT	ja	ja
UE von besonderem Interesse	ja	Ja
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Todesfälle

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 des Endpunkts *Todesfälle*

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Es wurden alle Todesfälle unabhängig der Todesursache berücksichtigt. Ausgewertet wurde die <u>Inzidenz von Todesfällen</u> (binäre Analyse).</p> <p>Erhebung</p> <p>Todesfälle wurden als Teil der (S)UE-Dokumentation erhoben.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der Sicherheitspopulation.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 den 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der Sicherheitspopulation nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt *Todesfälle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Inzidenz von Todesfällen					
ULTIMATE I	N = 273	N = 275			
Todesfälle – n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)	5,04 [0,24; 104,43]	5,07 [0,24; 106,17]	0,73 [-0,50; 1,96]
				0,248	
ULTIMATE II	N = 272	N = 273			
Todesfälle – n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	3,01 [0,12; 73,59]	3,02 [0,12; 74,51]	0,37 [-0,65; 1,38]
				0,499	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

In der Studie ULTIMATE I traten zwei Todesfälle im Ublituximab-Arm auf, in der Studie ULTIMATE II ein Todesfall im Ublituximab-Arm. Die Todesfälle in der Studie ULTIMATE I waren Folge einer Enzephalitis bzw. einer Salpingitis, der Todesfall in der Studie ULTIMATE II war Folge einer Pneumonie.

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.

ULTIMATE I und II

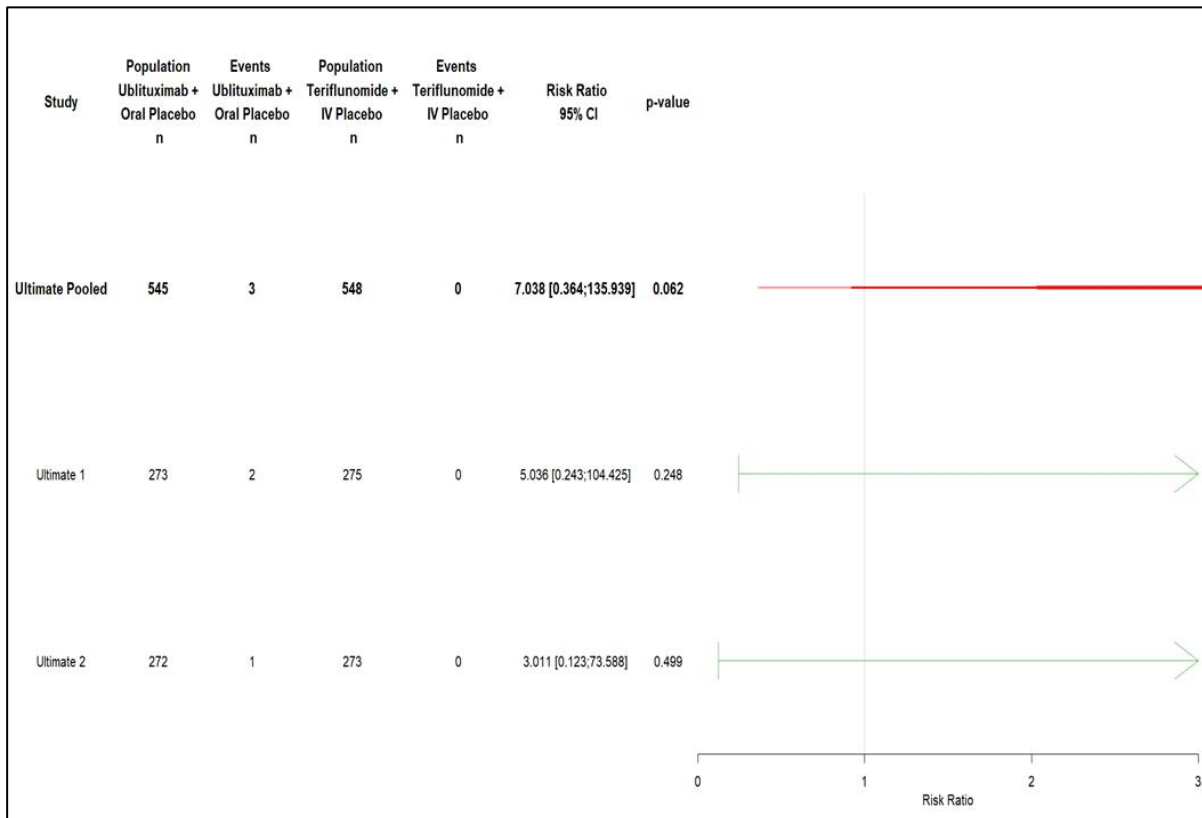


Abbildung 2: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Todesfälle* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt *Todesfälle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
Inzidenz von Todesfällen					
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Todesfälle – n (%)	3 (0,6)	0 (0,0)	7,04 [0,36; 135,94]	7,08 [0,36; 137,34]	0,55 [-0,17; 1,27]
				0,062	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Insgesamt traten in den Studien ULTIMATE I und II drei Todesfälle in den Ublituximab-Armen auf als Folge einer Enzephalitis, einer Salpingitis und einer Pneumonie.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Krankheitsschübe

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts *Krankheitsschübe*

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Ein Schub war in den ULTIMATE-Studien definiert als neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome, die mindestens 24 Stunden andauerten, ohne dass Fieber, Verletzungen, Infektionen oder Arzneimittelnebenwirkungen vorlagen. Die Symptome mussten auf die Erkrankung zurückzuführen gewesen sein und ihnen musste eine Phase neurologischer Stabilität oder neurologischer Verbesserung von mindestens 30 Tagen vorausgegangen sein. Die Symptome mussten einhergegangen sein mit einem Anstieg des EDSS-Werts um mindestens 0,5 Punkte oder mit einem Anstieg um mindestens zwei Punkte in einem der relevanten EDSS-Funktionssysteme oder mit einem Anstieg um einen Punkt bei zwei oder mehr der relevanten EDSS-Funktionssysteme. Jeder Schub musste durch ein unabhängiges Komitee (IRAP) auf Basis der dokumentierten neurologischen Untersuchungen bestätigt worden sein.</p> <p>Ausgewertet und dargestellt wurde die <u>Jährliche Schubrate</u>.</p> <p>Erhebung</p> <p>Patienten, bei denen neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome auftraten, wurden angewiesen, den behandelnden Neurologen innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome zu kontaktieren. Alle neuen oder sich verschlechternden neurologischen Ereignisse, die nach Einschätzung des Patienten einen Schub darstellten, wurden zunächst dem behandelnden Neurologen gemeldet (bei einer Visite oder telefonisch). Innerhalb von sieben Tagen, nachdem der Verdacht auf einen Schub gemeldet worden war, wurde der Patient von dem behandelnden und dem untersuchenden Neurologen unabhängig voneinander beurteilt. Die EDSS-Bestimmung erfolgte mittels Neurostatus.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

*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 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe				
ULTIMATE I	N = 271	N = 274		
Anzahl der Schübe	44	111		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,076 [0,045; 0,129]	0,188 [0,119; 0,296]	0,406 [0,234; 0,579]	< 0,0001
ULTIMATE II	N = 272	N = 272		
Anzahl der Schübe	53	102		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,091 [0,053; 0,154]	0,178 [0,108; 0,293]	0,509 [0,298; 0,719]	0,0014
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

ULTIMATE I

Die Auswertung der Jährlichen Schubrate für die Studie ULTIMATE I zeigt einen signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer Schubratenreduktion um 59,4 % gegenüber Teriflunomid (Rate Ratio 0,406; 95%-KI [0,234; 0,579]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-24).

ULTIMATE II

Die Auswertung der Jährlichen Schubrate für die Studie ULTIMATE II zeigt einen signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer Schubratenreduktion um 49,1 % gegenüber Teriflunomid (Rate Ratio 0,509; 95%-KI [0,298; 0,719]; $p = 0,0014$) (Tabelle 4-24).

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.

ULTIMATE I und II

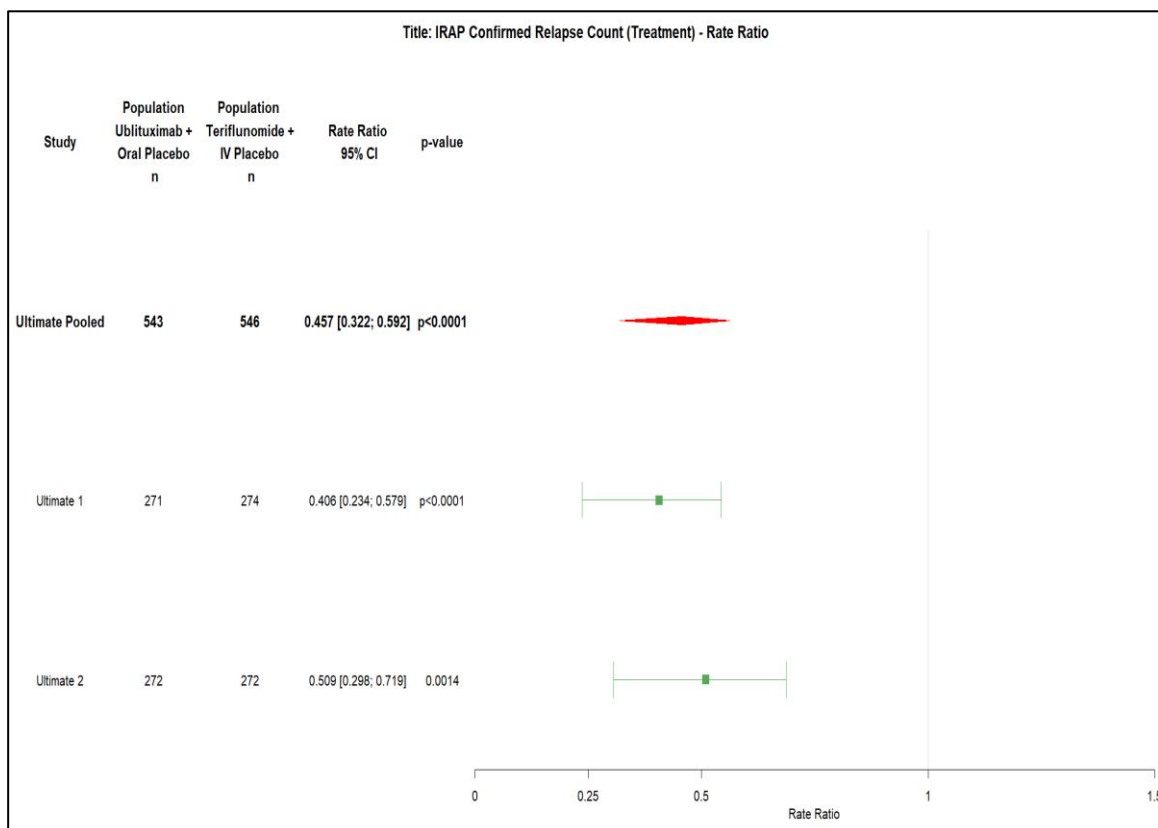


Abbildung 3: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe				
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546		
Anzahl der Schübe	97	213		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,084 [0,058; 0,121]	0,183 [0,131; 0,256]	0,457 [0,322; 0,592]	< 0,0001
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab insgesamt einen signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer Schubratenreduktion um 54,3 % gegenüber Teriflunomid (Rate Ratio 0,457; 95%-KI [0,322; 0,592]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-25). Dabei lag die Schubrate im Kontrollarm der ULTIMATE-Studien deutlich niedriger, als aus den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER zu Teriflunomid zu erwarten war [6, 7].

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Behinderung

4.3.1.3.1.3.1 Nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression (24W-CDP)

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts 24W-CDP

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Die 24W-CDP war in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II folgendermaßen definiert: Erhöhung des EDSS-Werts um mindestens einen Punkt vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5 zu Studienbeginn oder um mindestens 0,5 Punkte vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von mehr als 5,5 Punkten zu Studienbeginn. Die Progression der Behinderung galt als bestätigt, wenn der Anstieg des EDSS-Werts bei einer Visite mindestens 24 Wochen nach der ersten Dokumentation der neurologischen Verschlechterung bestätigt wurde.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts 24W-CDP erfolgte als <u>Zeit bis zur ersten bestätigten 24W-CDP</u>. Wenn kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten EDSS-Bewertung.</p> <p>Erhebung</p> <p>Zur Beurteilung der Behinderung wurde der EDSS-Score herangezogen. Die EDSS-Bewertung erfolgte durch den untersuchenden Neurologen beim Screening und am Tag 1 der Woche 1 (vor der Randomisierung) sowie in den Wochen 12; 24; 36; 48; 60; 72; 84 und 96.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 24W-CDP 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDP für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
24W-CDP				
ULTIMATE I	N = 271	N = 274		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (3,3)	14 (5,1)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	0,66 [0,28; 1,52]	0,321
ULTIMATE II	N = 272	N = 272		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (3,3)	12 (4,4)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.		

Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
		0,71 [0,30; 1,69]	0,437
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

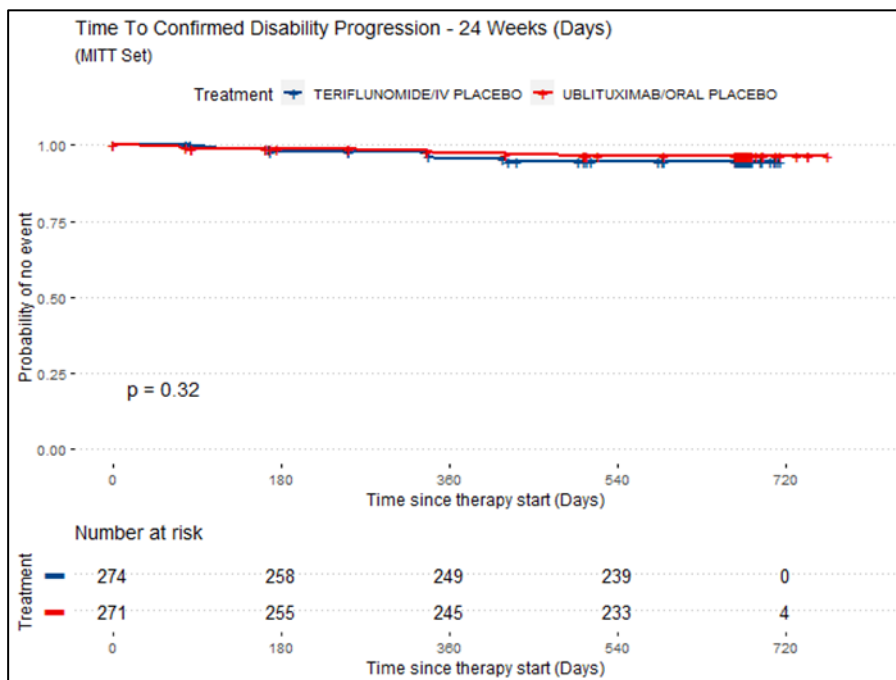


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

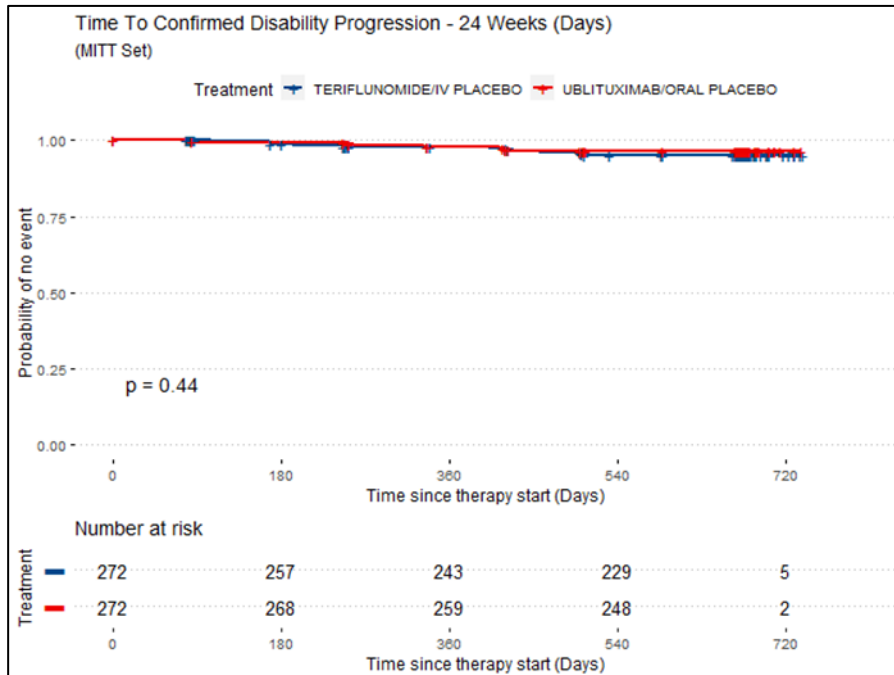


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

ULTIMATE I

Die Auswertung der 24W-CDP für die Studie ULTIMATE I ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Risiko für eine Behinderungsprogression war unter Ublituximab aber numerisch niedriger als unter Teriflunomid (Tabelle 4-28).

ULTIMATE II

Die Auswertung der 24W-CDP für die Studie ULTIMATE II ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Risiko für eine Behinderungsprogression war unter Ublituximab aber numerisch niedriger als unter Teriflunomid (Tabelle 4-28).

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.

ULTIMATE I und II

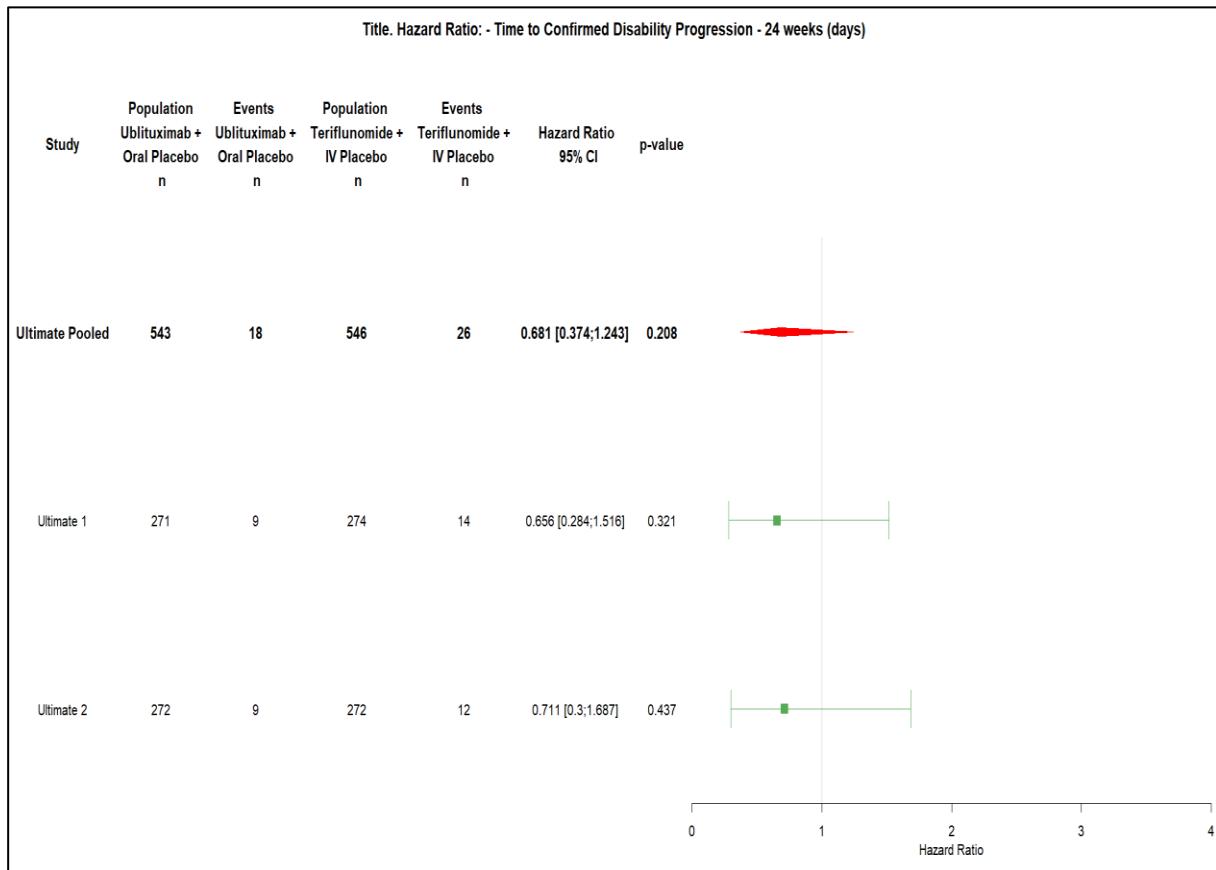


Abbildung 6: Gepoolte Analyse für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
24W-CDP				
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (3,3)	26 (4,8)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	0,68 [0,37; 1,24]	0,208
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

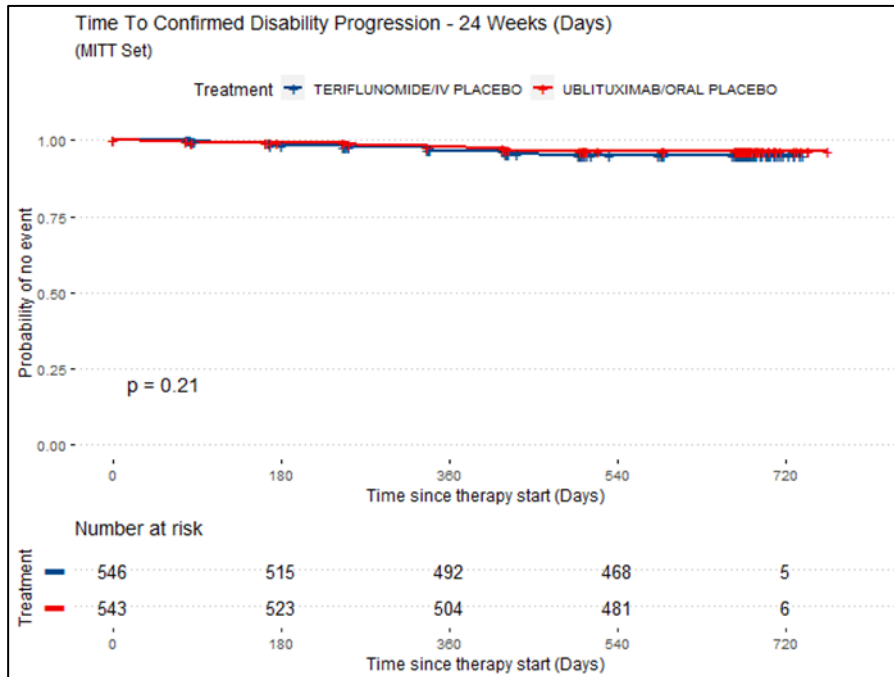


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt 24W-CDP keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Risiko für eine Behinderungsprogression war unter Ublituximab aber numerisch deutlich niedriger als unter Teriflunomid (Tabelle 4-29). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II für den Endpunkt 24W-CDP zwar prädefiniert war, aber für den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds im Endpunkt 24W-CDP nicht gepowert war. Zudem war die Studiendauer zu kurz, um bei der gegebenen Studienpopulation (siehe krankheitsspezifische Charakteristika zu Studienbeginn in Abschnitt 4.3.1.2.1.5) eine für den Nachweis des Behandlungseffekts ausreichende Anzahl an Ereignissen zu beobachten. Entsprechend war auch die Häufigkeit von Progressionsereignissen im Kontrollarm der ULTIMATE-Studien geringer, als aus den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER zu Teriflunomid zu erwarten war [6, 7].

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.3.2 Über 24 Wochen bestätigte Verbesserung der Behinderung (24W-CDI)

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts 24W-CDI

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Die 24W-CDI war in den Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II folgendermaßen definiert: Verringerung des EDSS-Werts um mindestens einen Punkt vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5 zu Studienbeginn oder um mindestens 0,5 Punkte vom Ausgangswert bei Patienten mit einem EDSS-Wert von mehr als 5,5 Punkten zu Studienbeginn. Die Verbesserung der Behinderung galt als bestätigt, wenn die Verringerung des EDSS-Werts bei allen Visiten über mindestens 24 Wochen nach der ersten Dokumentation der neurologischen Verbesserung bestätigt wurde.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts 24W-CDI erfolgte als <u>Zeit bis zur ersten bestätigten 24W-CDI</u>. Wenn kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten EDSS-Bewertung.</p> <p>Erhebung</p> <p>Zur Beurteilung der Behinderung wurde der EDSS-Score herangezogen. Die EDSS-Bewertung erfolgte durch den untersuchenden Neurologen beim Screening und am Tag 1 der Woche 1 (vor der Randomisierung) sowie in den Wochen 12; 24; 36; 48; 60; 72; 84 und 96.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 24W-CDI 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
24W-CDI				
ULTIMATE I	N = 271	N = 274		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (12,2)	16 (5,8)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	2,17 [1,20; 3,95]	0,009
ULTIMATE II	N = 272	N = 272		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (7,0)	12 (4,4)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.		

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
24W-CDI			1,52 [0,74; 3,14]	0,250
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

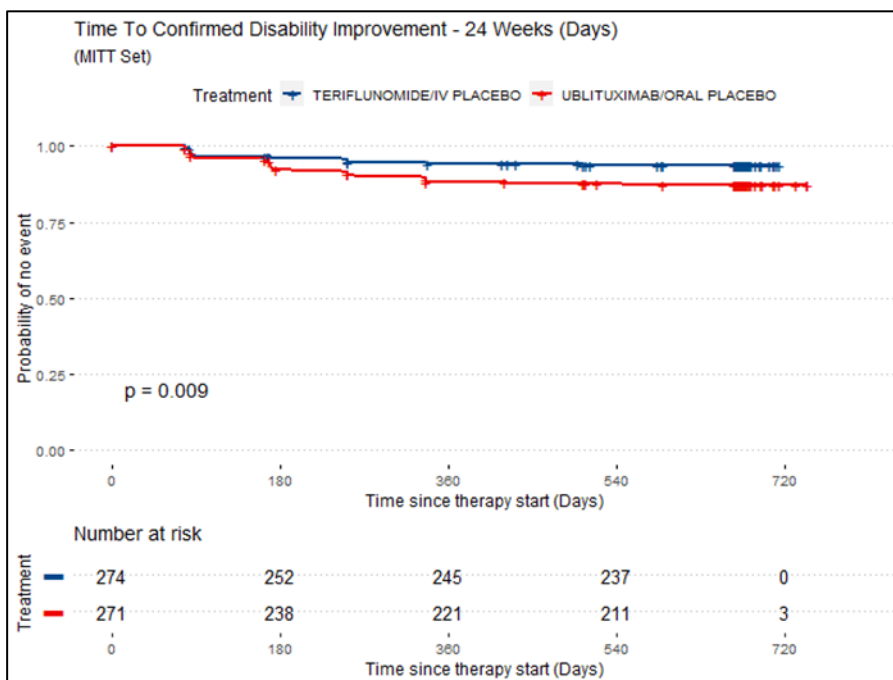


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

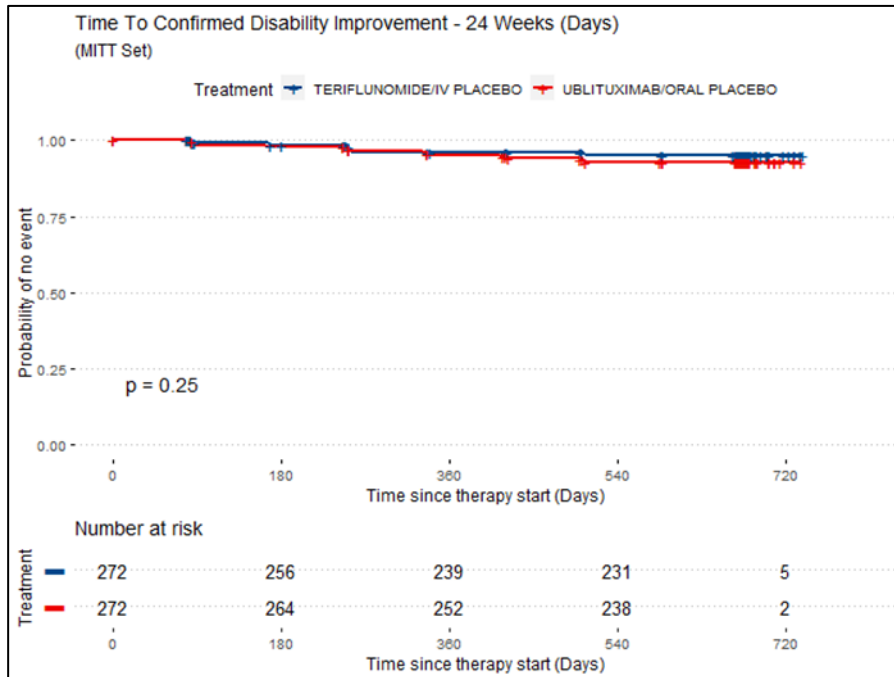


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

ULTIMATE I

Die Auswertung der 24W-CDI für die Studie ULTIMATE I zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer um das 2,17-Fache erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Behinderungsgrads im Vergleich zu Teriflunomid (HR 2,17; 95%-KI [1,20; 3,95]; $p = 0,009$) (Tabelle 4-32).

ULTIMATE II

Die Auswertung der 24W-CDI für die Studie ULTIMATE II zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch war jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Behinderungsgrads unter Ublituximab höher als unter Teriflunomid (Tabelle 4-32).

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.

ULTIMATE I und II

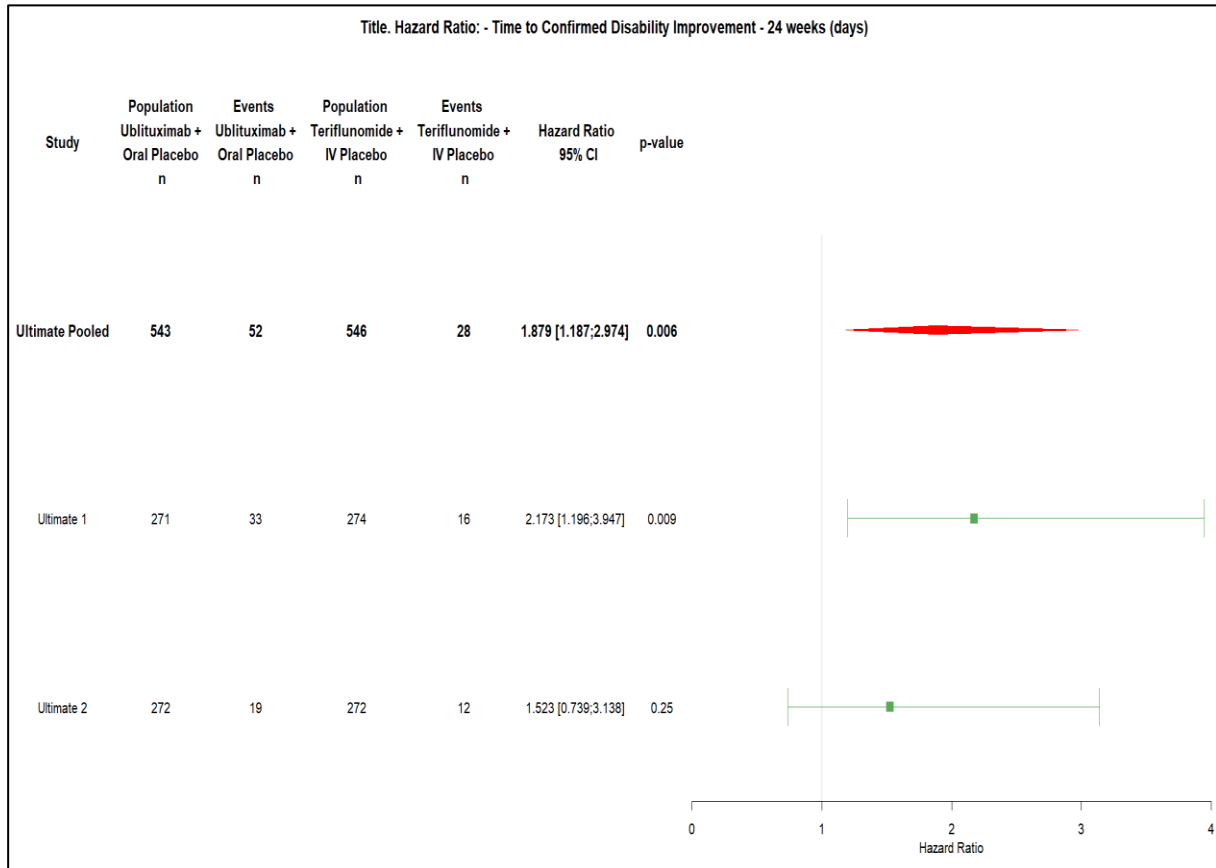


Abbildung 10: Gepoolte Analyse für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
24W-CDI				
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	52 (9,6)	28 (5,1)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	1,88 [1,19; 2,97]	0,006
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

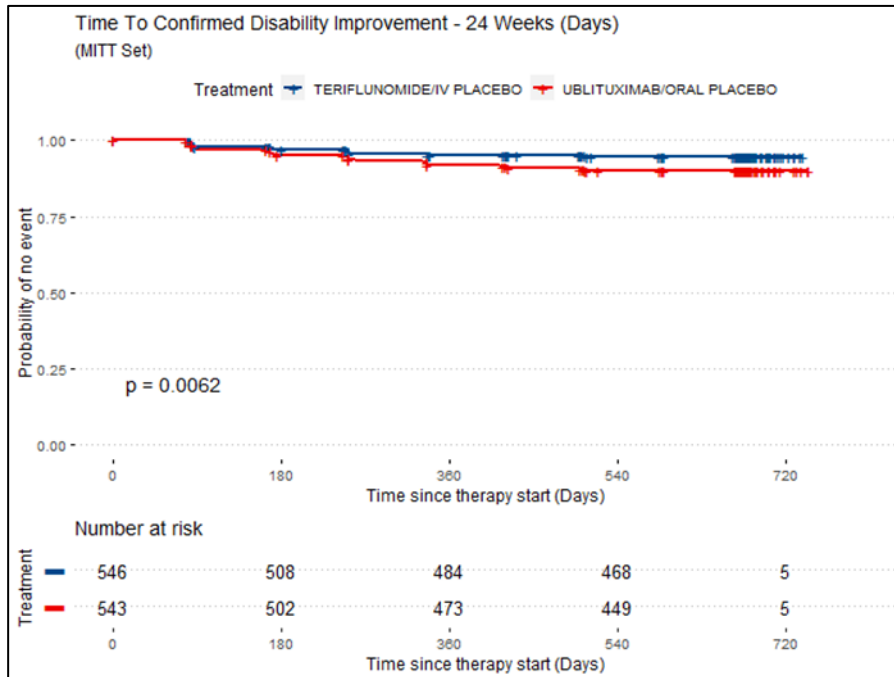


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab für den Endpunkt 24W-CDI einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer um das 1,88-Fache erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Behinderungsgrads im Vergleich zu Teriflunomid (HR 1,88; 95%-KI [1,19; 2,97]; $p = 0,006$) (Tabelle 4-33).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.3.3 Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts *MSFC* (Responderanalysen)

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Der MSFC ist ein multidimensionales Instrument zur Messung der Beinfunktion bzw. der Gehfähigkeit, der Arm-/Handfunktion und der kognitiven Funktion. In der validierten Version kommen dafür der T25FW, der 9-HPT und der PASAT-3 zur Anwendung. Es werden die drei Einzelwerte sowie ein standardisierter Gesamtwert (z-Score) ermittelt. Bei MSFC-z, 9-HPT und T25FW handelt es sich um einseitig unbegrenzte Skalen, der PASAT-3 kann Werte von 0 bis 60 annehmen [16]. Das Ausmaß der Behinderung ist umso größer, je niedriger die Werte im z-Score sowie im PASAT-3 sind bzw. je höher die Werte im 9-HPT und im T25FW sind.</p> <p>Ausgewertet wurde der <u>Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung im MSFC seit Studienbeginn</u>. Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96 sowohl für den z Score als auch für die Einzelkomponenten T25FW, 9-HPT und PASAT-3. Da MSFC-z, 9-HPT und T25FW jeweils keine feste Skalenspannweite aufweisen, wurde als Responsekriterium jeweils eine Veränderung um mindestens 15 % bezogen auf den individuellen Wert zu Studienbeginn definiert. Für den PASAT-3 wurde als Responsekriterium ein Wert von 9 definiert (15 % der Skalenspannweite). Somit gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im MSFC-z eine Verringerung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verbesserung; • im 9-HPT und im T25FW jeweils eine Erhöhung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um $\geq 15\%$ als Verbesserung; • im PASAT-3 eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 9 Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 9 Punkte als Verbesserung. <p>Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebung</p> <p>Der MSFC wurde zu den Wochen 1; 12; 24; 36; 48; 60; 72; 84 und 96 durch den behandelnden Neurologen oder ein damit beauftragtes qualifiziertes Mitglied des Studienteams erhoben.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *MSFC* (*Responderanalysen*) 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 % (Tabelle 4-36). Eine Ersetzungsverfahren für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC* (*Responderanalysen*) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für den Endpunkt *MSFC* (*Responderanalysen*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
MSFC-z								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	273/274	99,64	271/271	100,00	273/274	99,64
Rücklaufquote Woche 12	264/264	100,00	269/269	100,00	264/271	97,42	269/274	98,18
Rücklaufquote Woche 24	259/260	99,62	267/267	100,00	259/271	95,57	267/274	97,45

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 36	255/256	99,61	262/263	99,62	255/271	94,10	262/274	95,62
Rücklaufquote Woche 48	252/254	99,21	260/261	99,62	252/271	92,99	260/274	94,89
Rücklaufquote Woche 60	250/250	100,00	255/256	99,61	250/271	92,25	255/274	93,07
Rücklaufquote Woche 72	247/247	100,00	255/256	99,61	247/271	91,14	255/274	93,07
Rücklaufquote Woche 84	238/240	99,17	249/250	99,60	238/271	87,82	249/274	90,88
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	251/251	100,00	240/271	88,56	251/274	91,61
PASAT-3								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	273/273	100,00	271/271	100,00	273/274	99,64
Rücklaufquote Woche 12	264/264	100,00	269/269	100,00	264/271	97,42	269/274	98,18
Rücklaufquote Woche 24	259/259	100,00	267/267	100,00	259/271	95,57	267/274	97,45
Rücklaufquote Woche 36	255/255	100,00	262/262	100,00	255/271	94,10	262/274	95,62
Rücklaufquote Woche 48	252/252	100,00	260/260	100,00	252/271	92,99	260/274	94,89
Rücklaufquote Woche 60	250/250	100,00	255/255	100,00	250/271	92,25	255/274	93,07
Rücklaufquote Woche 72	247/247	100,00	255/255	100,00	247/271	91,14	255/274	93,07
Rücklaufquote Woche 84	238/238	100,00	249/249	100,00	238/271	87,82	249/274	90,88
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	251/251	100,00	240/271	88,56	251/274	91,61
9-HPT								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	274/274	100,00	271/271	100,00	274/274	100,00
Rücklaufquote Woche 12	264/264	100,00	269/269	100,00	264/271	97,42	269/274	98,18
Rücklaufquote Woche 24	260/260	100,00	267/267	100,00	260/271	95,94	267/274	97,45
Rücklaufquote Woche 36	256/256	100,00	263/263	100,00	256/271	94,46	263/274	95,99
Rücklaufquote Woche 48	254/254	100,00	261/261	100,00	254/271	93,73	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 60	250/250	100,00	256/256	100,00	250/271	92,25	256/274	93,43
Rücklaufquote Woche 72	247/247	100,00	256/256	100,00	247/271	91,14	256/274	93,43
Rücklaufquote Woche 84	240/240	100,00	250/250	100,00	240/271	88,56	250/274	91,24
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	251/251	100,00	240/271	88,56	251/274	91,61
T25FW								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	274/274	100,00	271/271	100,00	274/274	100,00
Rücklaufquote Woche 12	264/264	100,00	269/269	100,00	264/271	97,42	269/274	98,18
Rücklaufquote Woche 24	260/260	100,00	267/267	100,00	260/271	95,94	267/274	97,45
Rücklaufquote Woche 36	256/256	100,00	263/263	100,00	256/271	94,46	263/274	95,99
Rücklaufquote Woche 48	254/254	100,00	261/261	100,00	254/271	93,73	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 60	249/250	99,60	255/256	99,61	249/271	91,88	255/274	93,07
Rücklaufquote Woche 72	247/247	100,00	256/256	100,00	247/271	91,14	256/274	93,43

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 84	240/240	100,00	250/250	100,00	240/271	88,56	250/274	91,24
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	250/251	99,60	240/271	88,56	250/274	91,24
ULTIMATE II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
MSFC-z								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Woche 12	271/272	99,63	269/269	100,00	271/272	99,63	269/272	98,90
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 36	267/268	99,63	259/259	100,00	267/272	98,16	259/272	95,22
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	251/251	100,00	266/272	97,79	251/272	92,28
Rücklaufquote Woche 60	265/265	100,00	249/249	100,00	265/272	97,43	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 72	260/260	100,00	246/246	100,00	260/272	95,59	246/272	90,44
Rücklaufquote Woche 84	250/250	100,00	239/239	100,00	250/272	91,91	239/272	87,87
Rücklaufquote Woche 96	252/253	99,60	239/239	100,00	252/272	92,65	239/272	87,87
PASAT-3								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Woche 12	271/271	100,00	269/269	100,00	271/272	99,63	269/272	98,90
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 36	267/267	100,00	259/259	100,00	267/272	98,16	259/272	95,22
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	251/251	100,00	266/272	97,79	251/272	92,28
Rücklaufquote Woche 60	265/265	100,00	249/249	100,00	265/272	97,43	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 72	260/260	100,00	246/246	100,00	260/272	95,59	246/272	90,44
Rücklaufquote Woche 84	250/250	100,00	239/239	100,00	250/272	91,91	239/272	87,87
Rücklaufquote Woche 96	252/252	100,00	239/239	100,00	252/272	92,65	239/272	87,87
9-HPT								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Woche 12	272/272	100,00	269/269	100,00	272/272	100,00	269/272	98,90
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 36	268/268	100,00	259/259	100,00	268/272	98,53	259/272	95,22
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	251/251	100,00	266/272	97,79	251/272	92,28
Rücklaufquote Woche 60	265/265	100,00	249/249	100,00	265/272	97,43	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 72	260/260	100,00	246/246	100,00	260/272	95,59	246/272	90,44
Rücklaufquote Woche 84	250/250	100,00	239/239	100,00	250/272	91,91	239/272	87,87
Rücklaufquote Woche 96	253/253	100,00	239/239	100,00	253/272	93,01	239/272	87,87

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
T25FW								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Woche 12	272/272	100,00	269/269	100,00	272/272	100,00	269/272	98,90
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 36	268/268	100,00	259/259	100,00	268/272	98,53	259/272	95,22
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/251	99,60	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 60	265/265	100,00	249/249	100,00	265/272	97,43	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 72	259/260	99,62	246/246	100,00	259/272	95,22	246/272	90,44
Rücklaufquote Woche 84	250/250	100,00	239/239	100,00	250/272	91,91	239/272	87,87
Rücklaufquote Woche 96	253/253	100,00	239/239	100,00	253/272	93,01	239/272	87,87
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.								
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalysen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSFC-z					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	60 (22,1)	84 (30,7)	0,72 [0,54; 0,96]	0,64 [0,44; 0,95]	-8,52 [-15,88; -1,15]
				0,026	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	161 (59,4)	161 (58,8)	1,01 [0,88; 1,16]	1,03 [0,73; 1,45]	0,65 [-7,61; 8,91]
				0,931	
PASAT-3					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	5 (1,8)	11 (4,0)	0,46 [0,16; 1,31]	0,45 [0,15; 1,31]	-2,17 [-4,99; 0,65]
				0,203	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	39 (14,4)	44 (16,1)	0,90 [0,60; 1,33]	0,88 [0,55; 1,40]	-1,67 [-7,70; 4,36]
				0,634	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
9-HPT					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	43 (15,9)	29 (10,6)	1,50 [0,97; 2,33]	1,59 [0,96; 2,64] 0,077	5,28 [-0,39; 10,96]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	11 (4,1)	18 (6,6)	0,62 [0,30; 1,28]	0,60 [0,28; 1,30] 0,252	-2,51 [-6,27; 1,25]
T25FW					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	33 (12,2)	39 (14,2)	0,86 [0,56; 1,32]	0,84 [0,51; 1,37] 0,528	-2,06 [-7,74; 3,62]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	30 (11,1)	38 (13,9)	0,80 [0,51; 1,25]	0,77 [0,46; 1,29] 0,365	-2,80 [-8,34; 2,74]
ULTIMATE II		N = 272	N = 272		
MSFC-z					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	46 (16,9)	59 (21,7)	0,78 [0,55; 1,10]	0,73 [0,48; 1,13] 0,192	-4,78 [-11,40; 1,84]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	182 (66,9)	165 (60,7)	1,10 [0,97; 1,25]	1,31 [0,92; 1,86] 0,153	6,25 [-1,81; 14,31]
PASAT-3					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	8 (2,9)	4 (1,5)	2,00 [0,61; 6,56]	2,03 [0,60; 6,82] 0,382	1,47 [-0,99; 3,94]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	58 (21,3)	61 (22,4)	0,95 [0,69; 1,31]	0,94 [0,62; 1,41] 0,836	-1,10 [-8,05; 5,84]
9-HPT					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	58 (21,3)	35 (12,9)	1,66 [1,13; 2,43]	1,84 [1,16; 2,90] 0,012	8,46 [2,17; 14,74]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	9 (3,3)	17 (6,2)	0,53 [0,24; 1,17]	0,51 [0,22; 1,17]; 0,158	-2,94 [-6,52; 0,64]

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
T25FW					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	36 (13,2)	37 (13,6)	0,97 [0,63; 1,49]	0,97 [0,59; 1,59]	-0,37 [-6,10; 5,36]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	66 (24,3)	45 (16,5)	1,47 [1,04; 2,06]	1,62 [1,06; 2,47]	7,72 [0,98; 14,46]
				0,033	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

ULTIMATE I

Eine Verschlechterung im MSFC-z-Score trat unter Ublituximab statistisch signifikant seltener auf als unter Teriflunomid (RR 0,72; 95%-KI [0,54; 0,96]; $p = 0,026$). Hinsichtlich der Verbesserungen im MSFC wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

ULTIMATE II

Eine Verschlechterung trat im 9-HPT unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger auf als unter Teriflunomid (RR 1,66; 95%-KI [1,13; 2,43]; $p = 0,012$). Verbesserungen waren im T25FW unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid (RR 1,47; 95%-KI [1,04; 2,06]; $p = 0,033$).

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.

ULTIMATE I und II

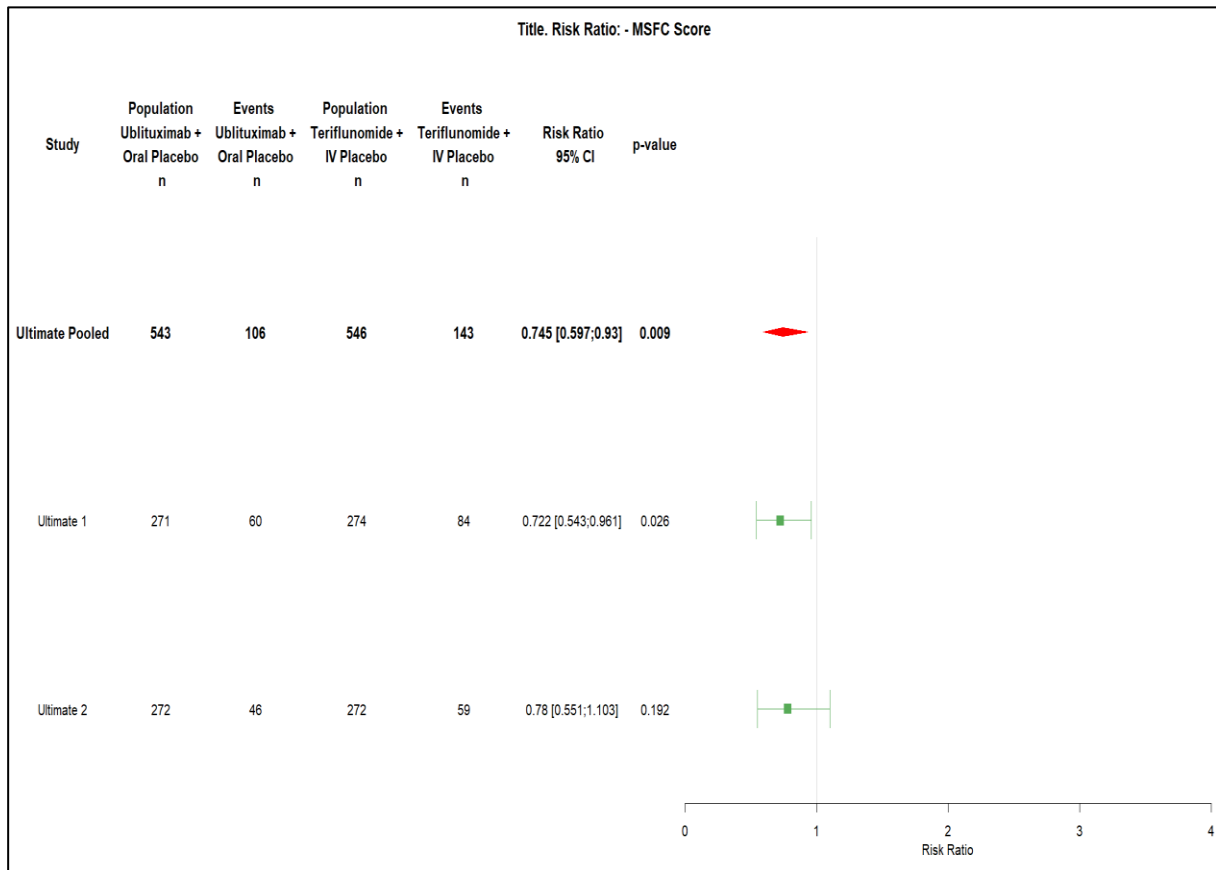


Abbildung 12: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verschlechterung im z-Score* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

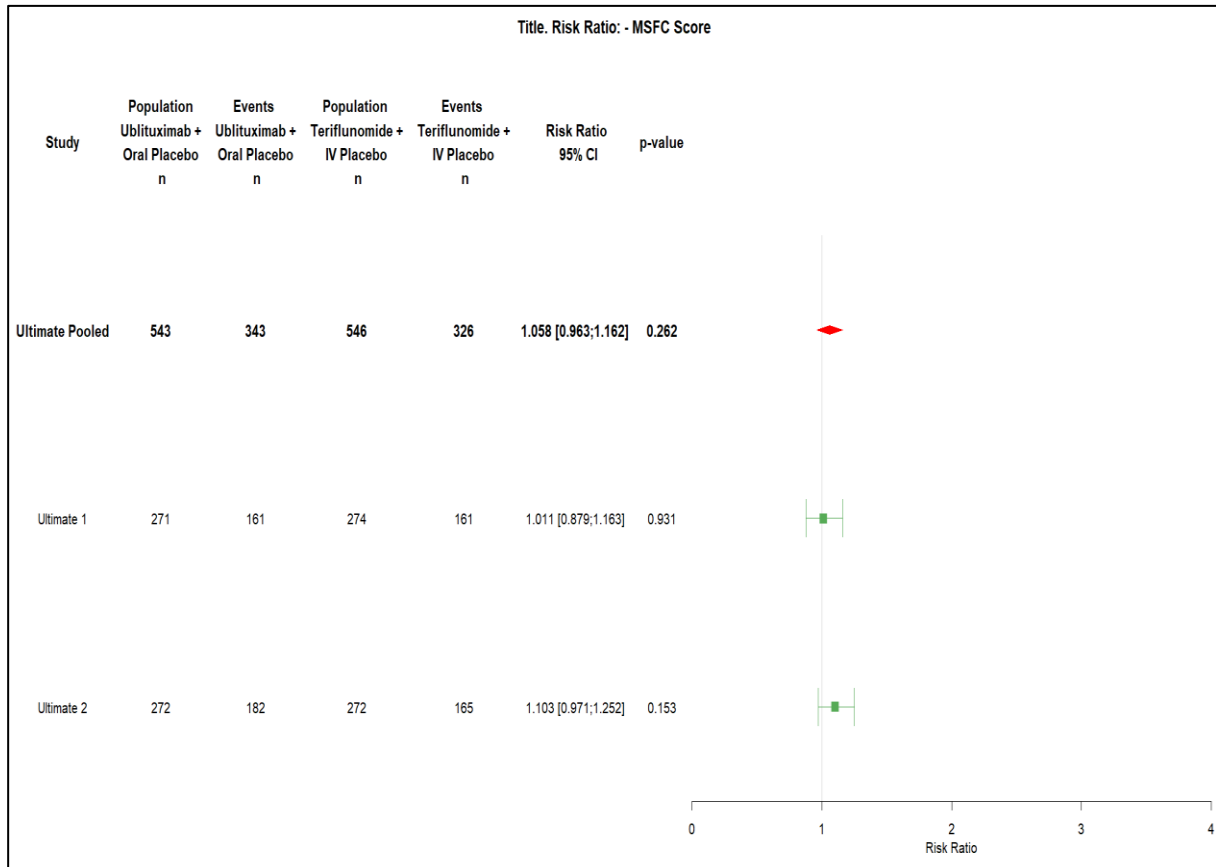


Abbildung 13: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verbesserung im z-Score* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

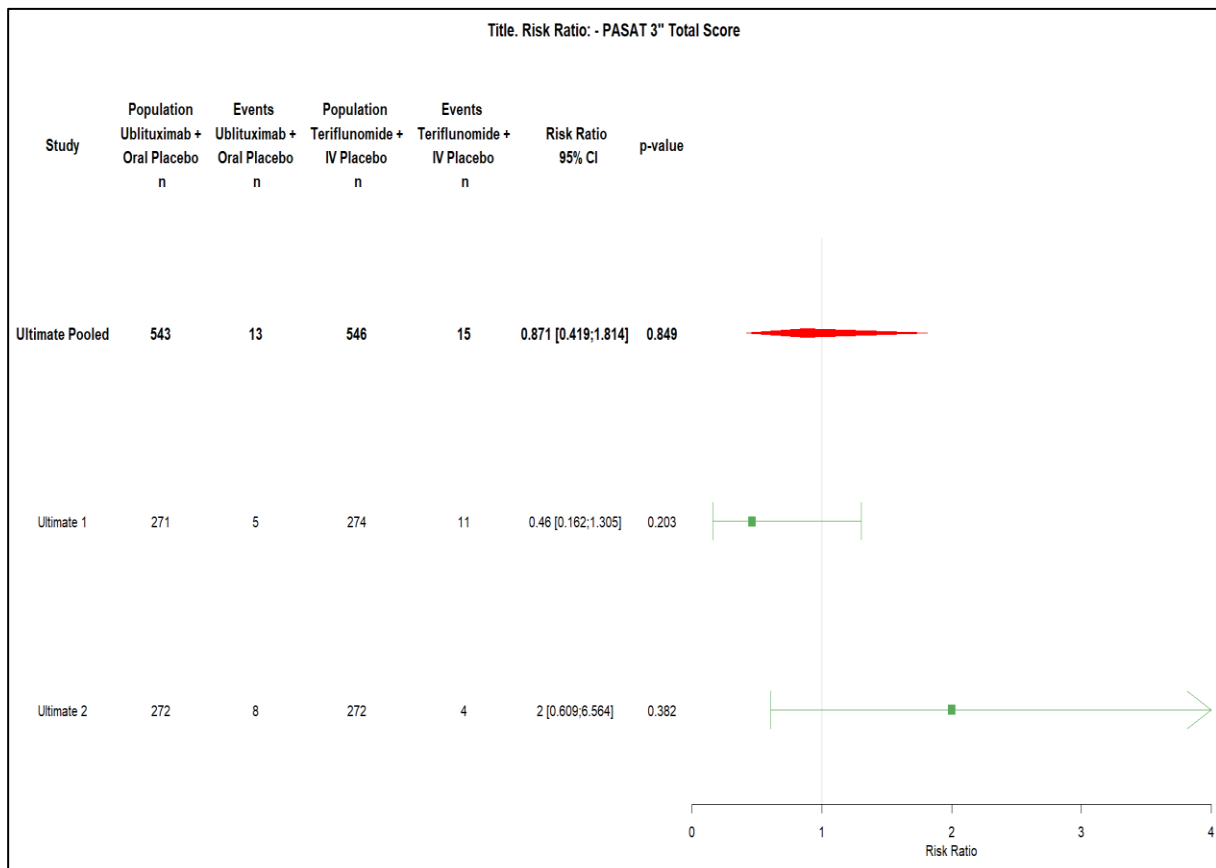


Abbildung 14: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verschlechterung im PASAT-3* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

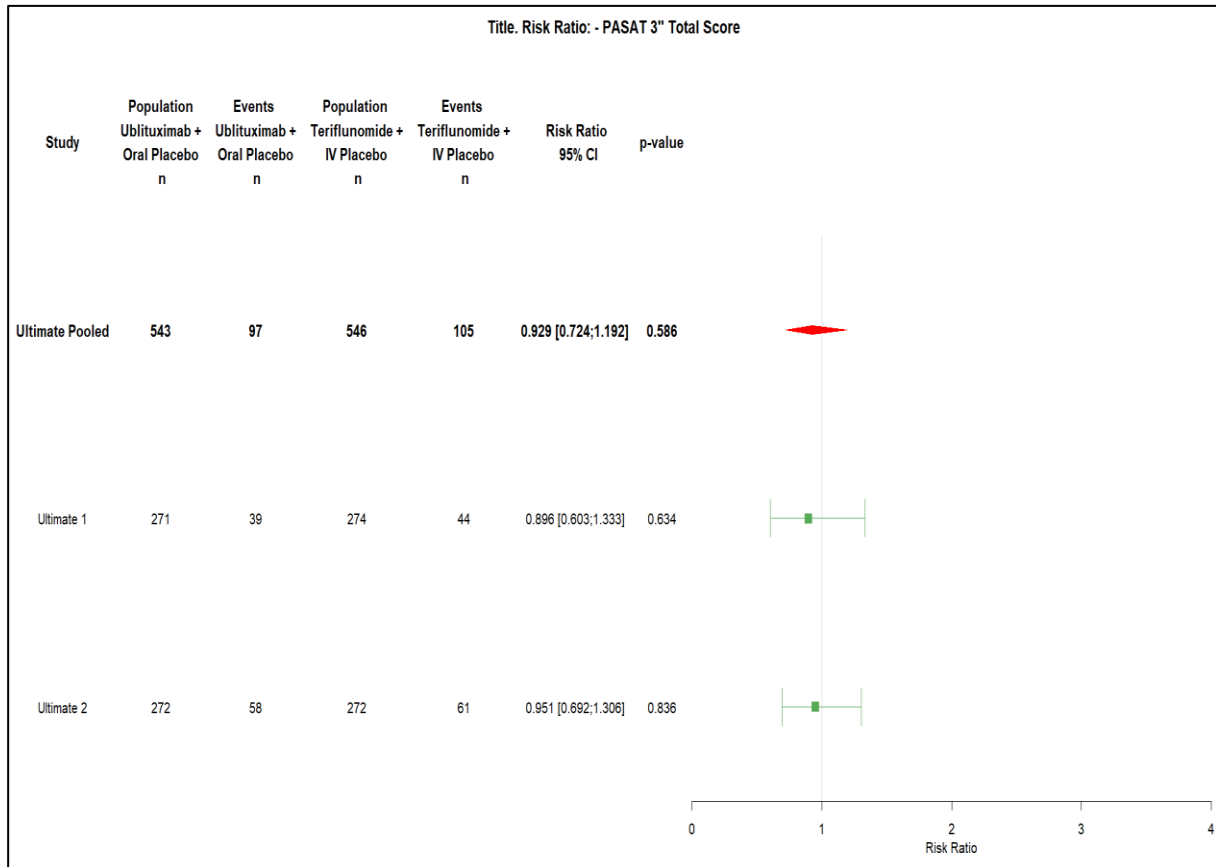


Abbildung 15: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verbesserung im PASAT-3* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

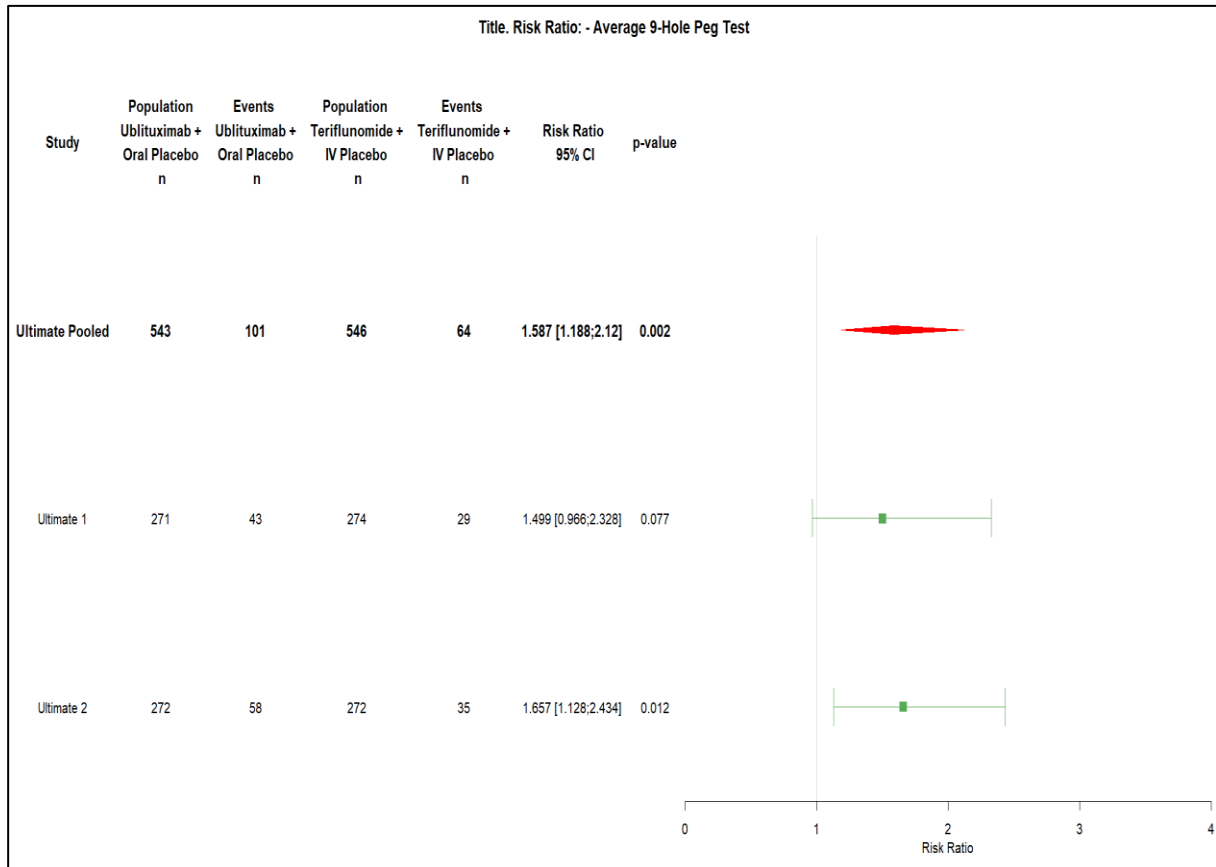


Abbildung 16: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verschlechterung im 9-HPT* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

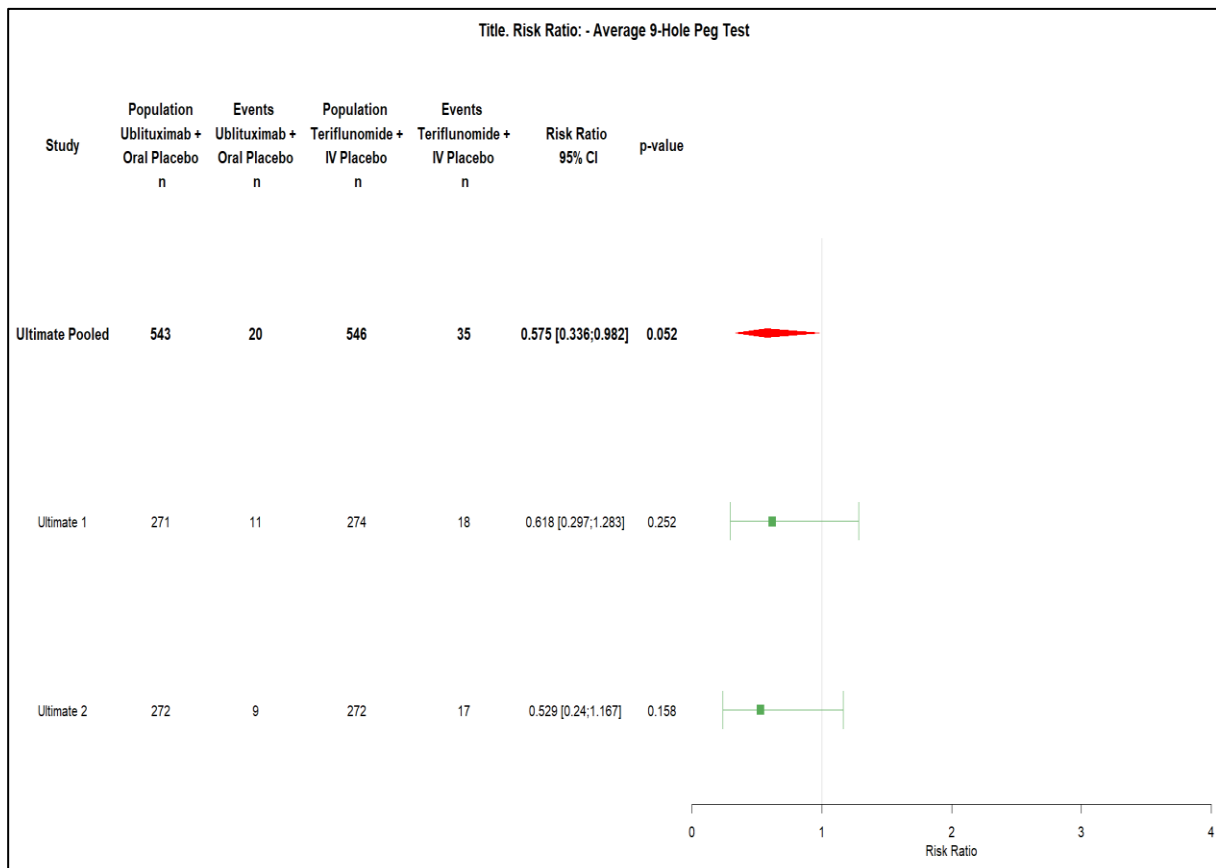


Abbildung 17: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verbesserung im 9-HPT* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

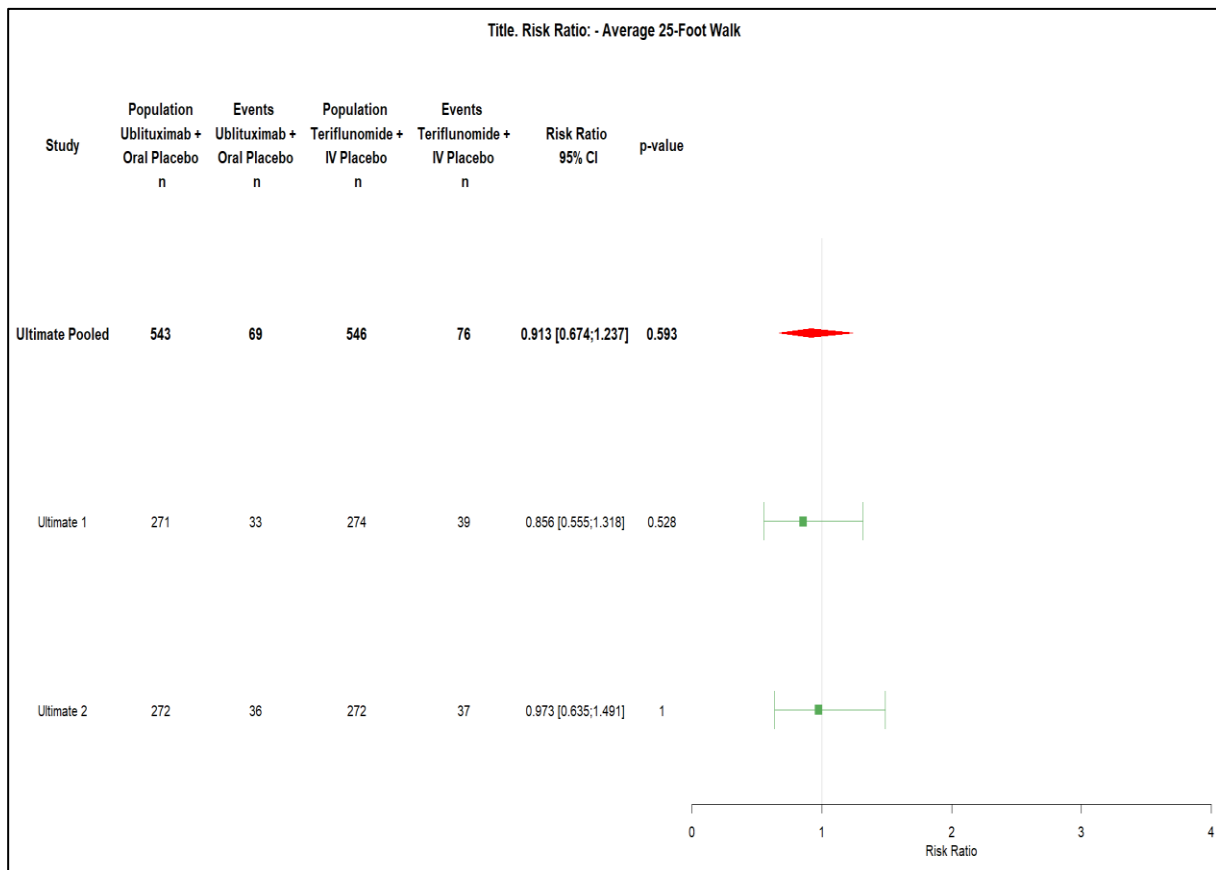


Abbildung 18: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verschlechterung im T25FW* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

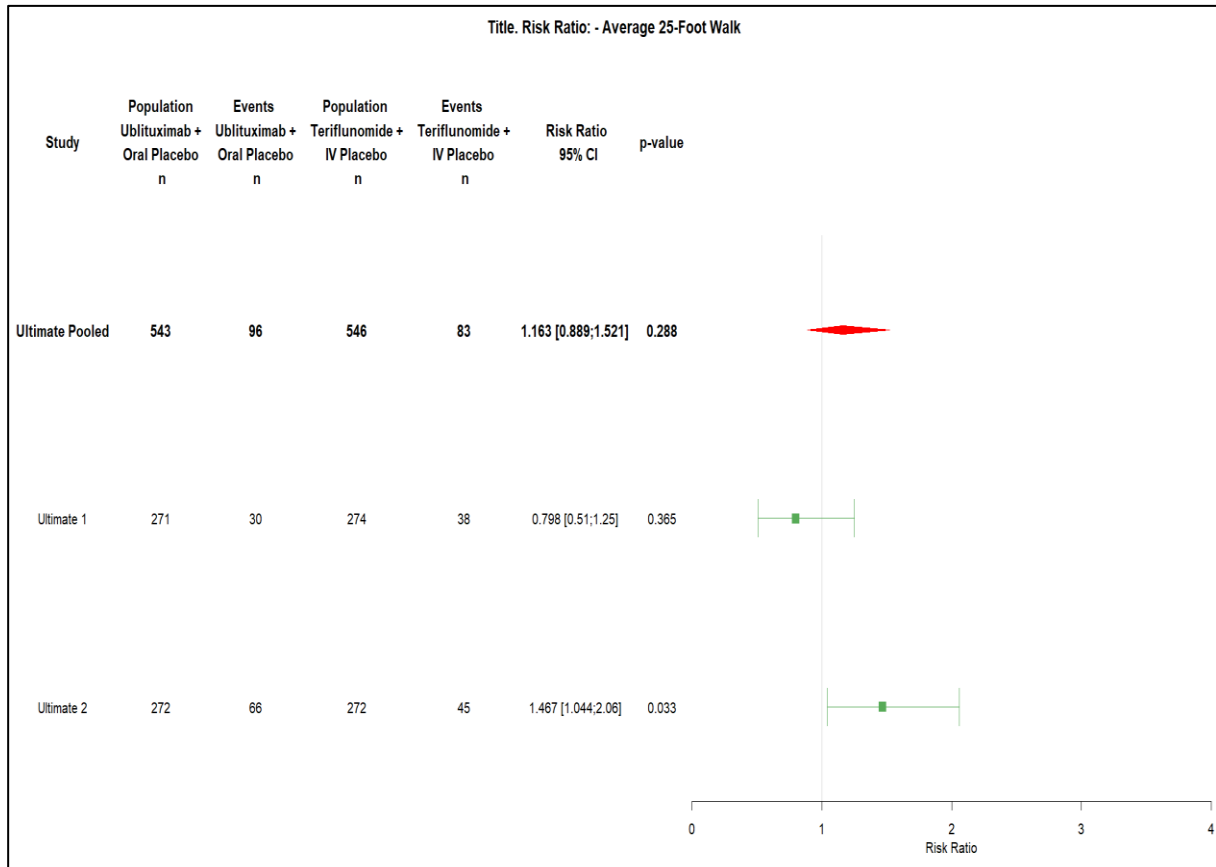


Abbildung 19: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSFC – Verbesserung im T25FW* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Endpunkt *MSFC* (*Responderanalysen*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I und II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
MSFC-z								
Rücklaufquote Studienbeginn	543/543	100,00	545/546	99,82	543/543	100,00	545/546	99,82
Rücklaufquote Woche 12	535/536	99,81	538/538	100,00	535/543	98,53	538/546	98,53
Rücklaufquote Woche 24	529/530	99,81	528/528	100,00	529/543	97,42	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 36	522/524	99,62	521/522	99,81	522/543	96,13	521/546	95,42
Rücklaufquote Woche 48	518/520	99,62	511/512	99,80	518/543	95,40	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 60	515/515	100,00	504/505	99,80	515/543	94,84	504/546	92,31
Rücklaufquote Woche 72	507/507	100,00	501/502	99,80	507/543	93,37	501/546	91,76

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 84	488/490	99,59	488/489	99,80	488/543	89,87	488/546	89,38
Rücklaufquote Woche 96	492/493	99,80	490/490	100,00	492/543	90,61	490/546	89,74
PASAT-3								
Rücklaufquote Studienbeginn	543/543	100,00	545/545	100,00	543/543	100,00	545/546	99,82
Rücklaufquote Woche 12	535/535	100,00	538/538	100,00	535/543	98,53	538/546	98,53
Rücklaufquote Woche 24	529/529	100,00	528/528	100,00	529/543	97,42	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 36	522/522	100,00	521/521	100,00	522/543	96,13	521/546	95,42
Rücklaufquote Woche 48	518/518	100,00	511/511	100,00	518/543	95,40	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 60	515/515	100,00	504/504	100,00	515/543	94,84	504/546	92,31
Rücklaufquote Woche 72	507/507	100,00	501/501	100,00	507/543	93,37	501/546	91,76
Rücklaufquote Woche 84	488/488	100,00	488/488	100,00	488/543	89,87	488/546	89,38
Rücklaufquote Woche 96	492/492	100,00	490/490	100,00	492/543	90,61	490/546	89,74
9-HPT								
Rücklaufquote Studienbeginn	543/543	100,00	546/546	100,00	543/543	100,00	546/546	100,00
Rücklaufquote Woche 12	536/536	100,00	538/538	100,00	536/543	98,71	538/546	98,53
Rücklaufquote Woche 24	530/530	100,00	528/528	100,00	530/543	97,61	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 36	524/524	100,00	522/522	100,00	524/543	96,50	522/546	95,60
Rücklaufquote Woche 48	520/520	100,00	512/512	100,00	520/543	95,76	512/546	93,77
Rücklaufquote Woche 60	515/515	100,00	505/505	100,00	515/543	94,84	505/546	92,49
Rücklaufquote Woche 72	507/507	100,00	502/502	100,00	507/543	93,37	502/546	91,94
Rücklaufquote Woche 84	490/490	100,00	489/489	100,00	490/543	90,24	489/546	89,56
Rücklaufquote Woche 96	493/493	100,00	490/490	100,00	493/543	90,79	490/546	89,74
T25FW								
Rücklaufquote Studienbeginn	543/543	100,00	546/546	100,00	543/543	100,00	546/546	100,00
Rücklaufquote Woche 12	536/536	100,00	538/538	100,00	536/543	98,71	538/546	98,53
Rücklaufquote Woche 24	530/530	100,00	528/528	100,00	530/543	97,61	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 36	524/524	100,00	522/522	100,00	524/543	96,50	522/546	95,60
Rücklaufquote Woche 48	520/520	100,00	511/512	99,80	520/543	95,76	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 60	514/515	99,81	504/505	99,80	514/543	94,66	504/546	92,31
Rücklaufquote Woche 72	506/507	99,80	502/502	100,00	506/543	93,19	502/546	91,94
Rücklaufquote Woche 84	490/490	100,00	489/489	100,00	490/543	90,24	489/546	89,56
Rücklaufquote Woche 96	493/493	100,00	489/490	99,80	493/543	90,79	489/546	89,56
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.								
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSFC-z					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	106 (19,5)	143 (26,2)	0,75 [0,60; 0,93]	0,68 [0,51; 0,91]	-6,67 [-11,64; -1,70]
				0,009	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	343 (63,2)	326 (59,7)	1,06 [0,96; 1,16]	1,16 [0,91; 1,48]	3,46 [-2,32; 9,24]
				0,262	
PASAT-3					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	13 (2,4)	15 (2,7)	0,87 [0,42; 1,81]	0,87 [0,41; 1,84]	-0,35 [-2,23; 1,53]
				0,849	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	97 (17,9)	105 (19,2)	0,93 [0,72; 1,19]	0,91 [0,67; 1,24]	-1,37 [-5,98 ; 3,25]
				0,586	
9-HPT					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	101 (18,6)	64 (11,7)	1,59 [1,19; 2,12]	1,72 [1,23; 2,41]	6,88 [2,64; 11,12]
				0,002	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	20 (3,7)	35 (6,4)	0,57 [0,34; 0,98]	0,56 [0,32; 0,98]	-2,73 [-5,32; -0,13]
				0,052	
T25FW					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	69 (12,7)	76 (13,9)	0,91 [0,67; 1,24]	0,90 [0,63; 1,28]	-1,21 [-5,25; 2,82]
				0,593	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	96 (17,7)	83 (15,2)	1,16 [0,89; 1,52]	1,20 [0,87; 1,65]	2,48 [-1,92; 6,88]
				0,288	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Eine Verschlechterung trat im MSFC-z-Score unter Ublituximab statistisch signifikant seltener auf als unter Teriflunomid (RR 0,75; 95%-KI [0,60; 0,93]; $p = 0,009$). Hingegen trat eine Verschlechterung im 9-HPT unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger auf als unter Teriflunomid (RR 1,59; 95%-KI [1,19; 2,12]; $p = 0,002$).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Fatigue mittels Fatigue Impact Scale (FIS)

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts FIS (Responderanalysen)

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Die FIS in der Version 2.0 besteht aus 40 Items, mit denen auf einer fünfstufigen Skala (0 – „Kein Problem“; 1 – „Kleines Problem“; 2 – „Mäßiges Problem“; 3 – „Großes Problem“; 4 – „Extremes Problem“) bewertet wird, inwieweit der Einzelne seine Funktionseinschränkungen auf das subjektive Erleben von Fatigue in drei Dimensionen (kognitiv, physisch, sozial) zurückführt. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe aller Items. Die Skalenspannweite liegt für den Cognitive Dimension Score sowie für den Physical Dimension Score bei 0 bis 40, für den Social Dimension Score bei 0 bis 80 und für den Gesamtscore bei 0 bis 160. Eine niedrigere Punktzahl bedeutet eine geringere Auswirkung der Fatigue. Die FIS ist für die Anwendung bei MS-Patienten validiert [21].</p> <p>Ausgewertet wurde der Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung <u>in der FIS seit Studienbeginn</u>. Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96 sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Dimensionen (kognitive Dimension, physische Dimension und soziale Dimension). Als Responsekriterium wurde jeweils ein Wert von 15 % der Skalenspannweite definiert. Somit gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der kognitiven Dimension sowie in der physischen Dimension jeweils eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 6 Punkte als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 6 Punkte als Verbesserung; • In der sozialen Dimension eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 12 Punkte als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 12 Punkte als Verbesserung; • im Gesamtscore eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 24 Punkte als Verschlechterung und eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 24 Punkte als Verbesserung. <p>Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebung</p> <p>Die FIS wurde zu den Wochen 1; 24; 48 und 96 erhoben. Die Patienten beantworteten den entsprechenden Fragebogen während der Visiten eigenständig.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *FIS* (*Responderanalysen*) 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 % (Tabelle 4-42). Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Endpunkt *FIS* (*Responderanalysen*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
Kognitive Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	268/268	100,00	260/271	95,94	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/250	100,00	239/271	88,19	250/274	91,24

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Physische Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	274/274	100,00	271/271	100,00	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	261/261	100,00	268/268	100,00	261/271	96,31	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	254/254	100,00	261/261	100,00	254/271	93,73	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	250/250	100,00	240/271	88,56	250/274	91,24
Soziale Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	266/271	98,15	272/274	99,27	266/271	98,15	272/274	99,27
Rücklaufquote Abbruchvisite	18/20	90,00	16/16	100,00	18/271	6,64	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	257/261	98,47	264/268	98,51	257/271	94,83	264/274	96,35
Rücklaufquote Woche 48	249/254	98,03	257/261	98,47	249/271	91,88	257/274	93,80
Rücklaufquote Woche 96	237/240	98,75	247/250	98,80	237/271	87,45	247/274	90,15
Gesamtscore								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	274/274	100,00	271/271	100,00	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	261/261	100,00	268/268	100,00	261/271	96,31	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	254/254	100,00	261/261	100,00	254/271	93,73	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	250/250	100,00	240/271	88,56	250/274	91,24
ULTIMATE II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
Kognitive Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/272	99,26	272/272	100,00	270/272	99,26	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	12/13	92,31	23/23	100,00	12/272	4,41	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	266/270	98,52	261/261	100,00	266/272	97,79	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	263/266	98,87	251/251	100,00	263/272	96,69	251/272	92,28
Rücklaufquote Woche 96	252/254	99,21	237/237	100,00	252/272	92,65	237/272	87,13
Physische Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/272	99,63	272/272	100,00	271/272	99,63	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	12/13	92,31	23/23	100,00	12/272	4,41	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	268/270	99,26	261/261	100,00	268/272	98,53	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	263/266	98,87	251/251	100,00	263/272	96,69	251/272	92,28
Rücklaufquote Woche 96	253/254	99,61	237/237	100,00	253/272	93,01	237/272	87,13
Soziale Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	268/272	98,53	270/272	99,26	268/272	98,53	270/272	99,26
Rücklaufquote Abbruchvisite	12/13	92,31	23/23	100,00	12/272	4,41	23/272	8,46

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 24	264/270	97,78	259/261	99,23	264/272	97,06	259/272	95,22
Rücklaufquote Woche 48,	261/266	98,12	248/251	98,80	261/272	95,96	248/272	91,18
Rücklaufquote Woche 96	247/254	97,24	235/237	99,16	247/272	90,81	235/272	86,40
Gesamtscore								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/272	99,63	272/272	100,00	271/272	99,63	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	12/13	92,31	23/23	100,00	12/272	4,41	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	268/270	99,26	261/261	100,00	268/272	98,53	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	265/266	99,62	251/251	100,00	265/272	97,43	251/272	92,28
Rücklaufquote Woche 96	253/254	99,61	237/237	100,00	253/272	93,01	237/272	87,13
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.								
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalysen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
Kognitive Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	30 (11,1)	37 (13,5)	0,82 [0,52; 1,29]	0,80 [0,48; 1,33]	-2,43 [-7,94; 3,07]
				0,435	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	70 (25,8)	50 (18,2)	1,42 [1,03; 1,95]	1,56 [1,04; 2,35]	7,58 [0,65; 14,52]
				0,039	
Physische Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	29 (10,7)	43 (15,7)	0,68 [0,44; 1,06]	0,64 [0,39; 1,07]	-4,99 [-10,66; 0,67]
				0,100	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	83 (30,6)	62 (22,6)	1,35 [1,02; 1,80]	1,51 [1,03; 2,21]	8,00 [0,61; 15,39]
				0,042	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Soziale Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	29 (10,7)	29 (10,6)	1,01 [0,62; 1,64]	1,01 [0,59; 1,75]	0,12 [-5,06; 5,30]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	61 (22,5)	46 (16,8)	1,34 [0,95; 1,89]	1,44 [0,94; 2,20]	5,72 [-0,94; 12,38]
				0,106	
Gesamtscore					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	24 (8,9)	30 (10,9)	0,81 [0,49; 1,35]	0,79 [0,45; 1,39]	-2,09 [-7,10; 2,92]
				0,474	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	68 (25,1)	44 (16,1)	1,56 [1,11; 2,20]	1,75 [1,15; 2,67]	9,03 [2,29; 15,78]
				0,011	
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
Kognitive Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	30 (11,0)	30 (11,0)	1,00 [0,62 ; 1,61]	1,00 [0,58; 1,71]	0,00 [-5,26; 5,26]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	65 (23,9)	60 (22,1)	1,08 [0,80; 1,47]	1,11 [0,74; 1,65]	1,84 [-5,23; 8,91];
				0,684	
Physische Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	29 (10,7)	35 (12,9)	0,83 [0,52; 1,32]	0,81 [0,48; 1,36]	-2,21 [-7,62; 3,21];
				0,506	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	78 (28,7)	66 (24,3)	1,18 [0,89; 1,57]	1,25 [0,86; 1,84]	4,41 [-2,99; 11,82]
				0,285	
Soziale Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	30 (11,0)	31 (11,4)	0,97 [0,60; 1,55]	0,96 [0,57; 1,64]	-0,37 [-5,67; 4,94]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	53 (19,5)	48 (17,6)	1,10 [0,78; 1,57]	1,13 [0,73; 1,74]	1,84 [-4,69; 8,37]
				0,659	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Gesamtscore					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	28 (10,3)	25 (9,2)	1,12 [0,67; 1,87]	1,13 [0,64; 2,00]	1,10 [-3,88; 6,09]
				0,773	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	57 (21,0)	48 (17,6)	1,19 [0,84; 1,68]	1,24 [0,81; 1,90]	3,31 [-3,32; 9,94]
				0,385	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

ULTIMATE I

Verbesserung in der FIS waren unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid, und zwar in der kognitiven Dimension (RR 1,42; 95%-KI [1,03; 1,95]; $p = 0,039$), in der physischen Dimension (RR 1,35; 95%-KI [1,02; 1,80]; $p = 0,042$) und im Gesamtscore (RR 1,56; 95%-KI [1,11; 2,20]; $p = 0,011$). Hinsichtlich der Verschlechterung in der FIS wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

ULTIMATE II

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

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.

ULTIMATE I und II

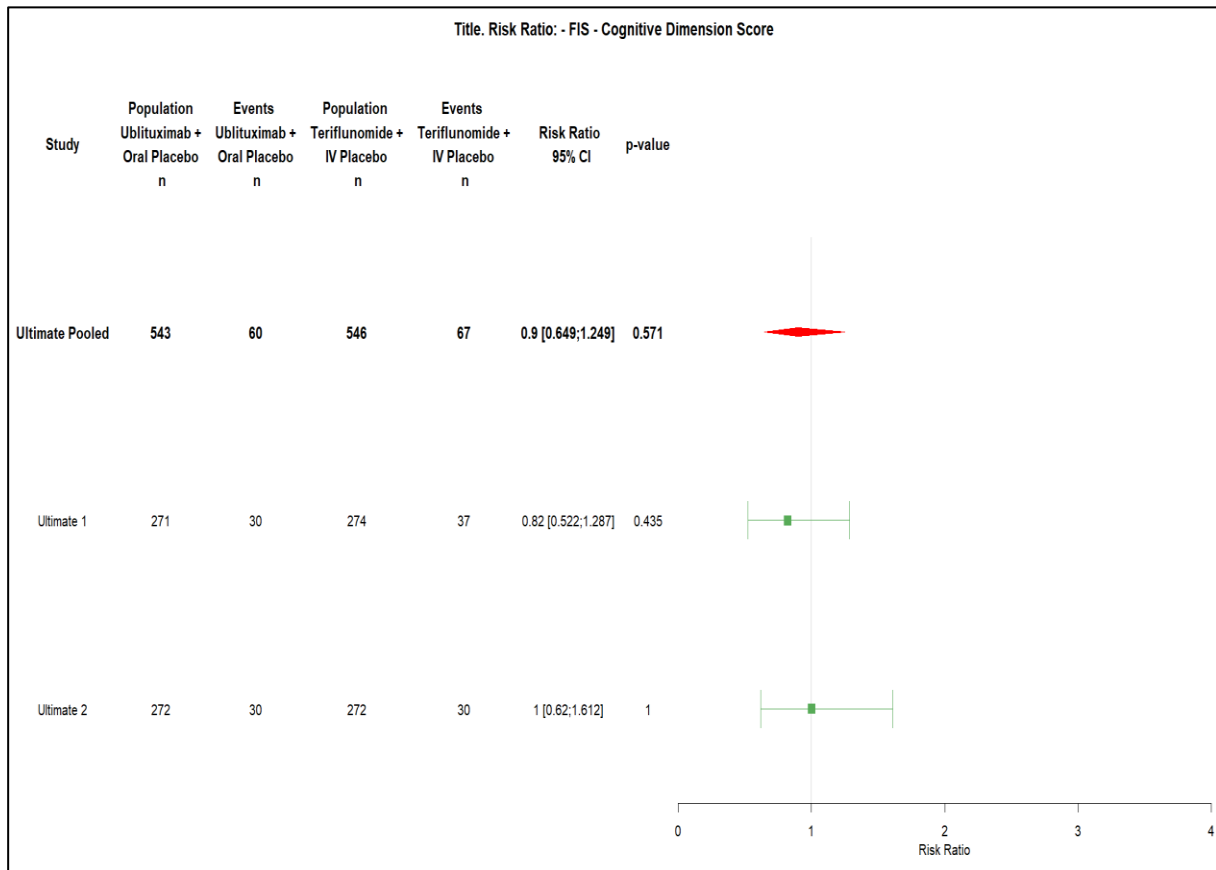


Abbildung 20: Gepoolte Analyse für den Endpunkt FIS – Verschlechterung in der kognitiven Dimension (Responderanalyse) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

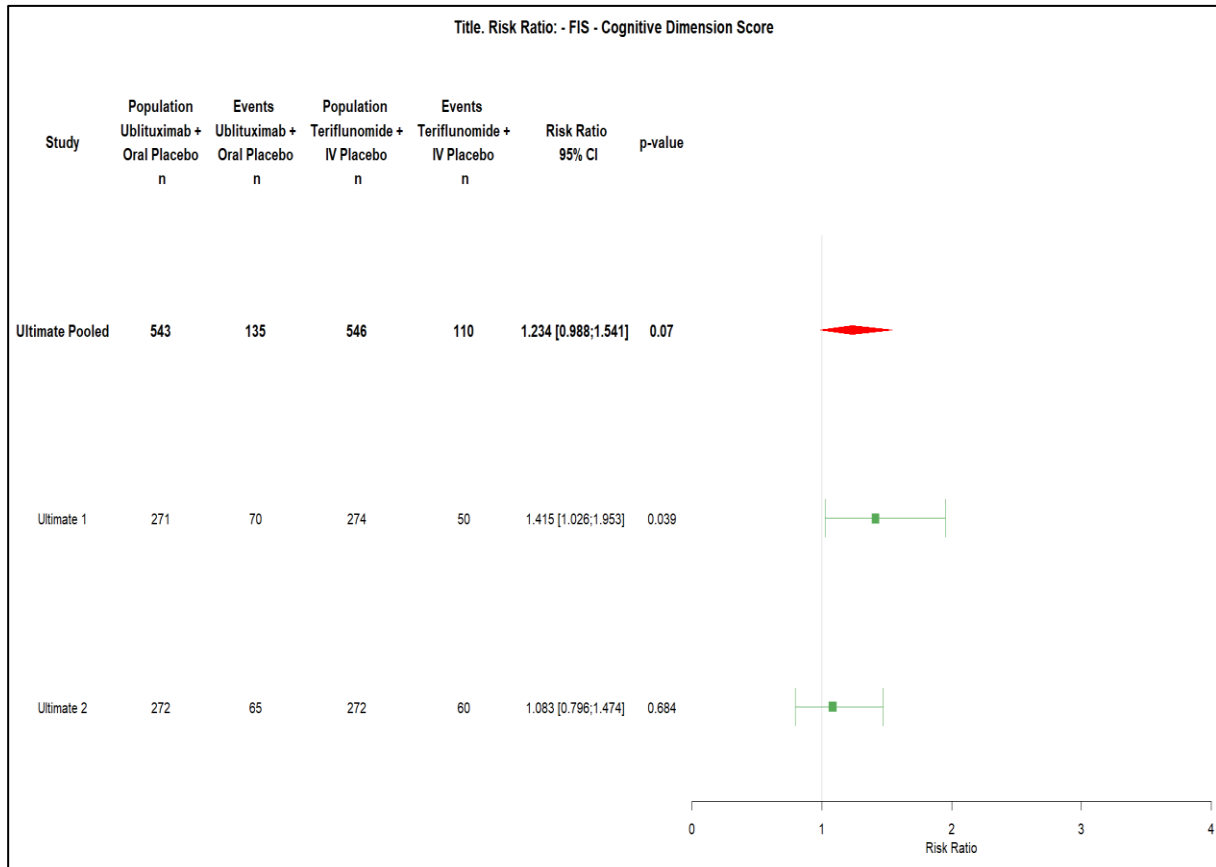


Abbildung 21: Gepoolte Analyse für den Endpunkt FIS – Verbesserung in der kognitiven Dimension (Responderanalysen) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

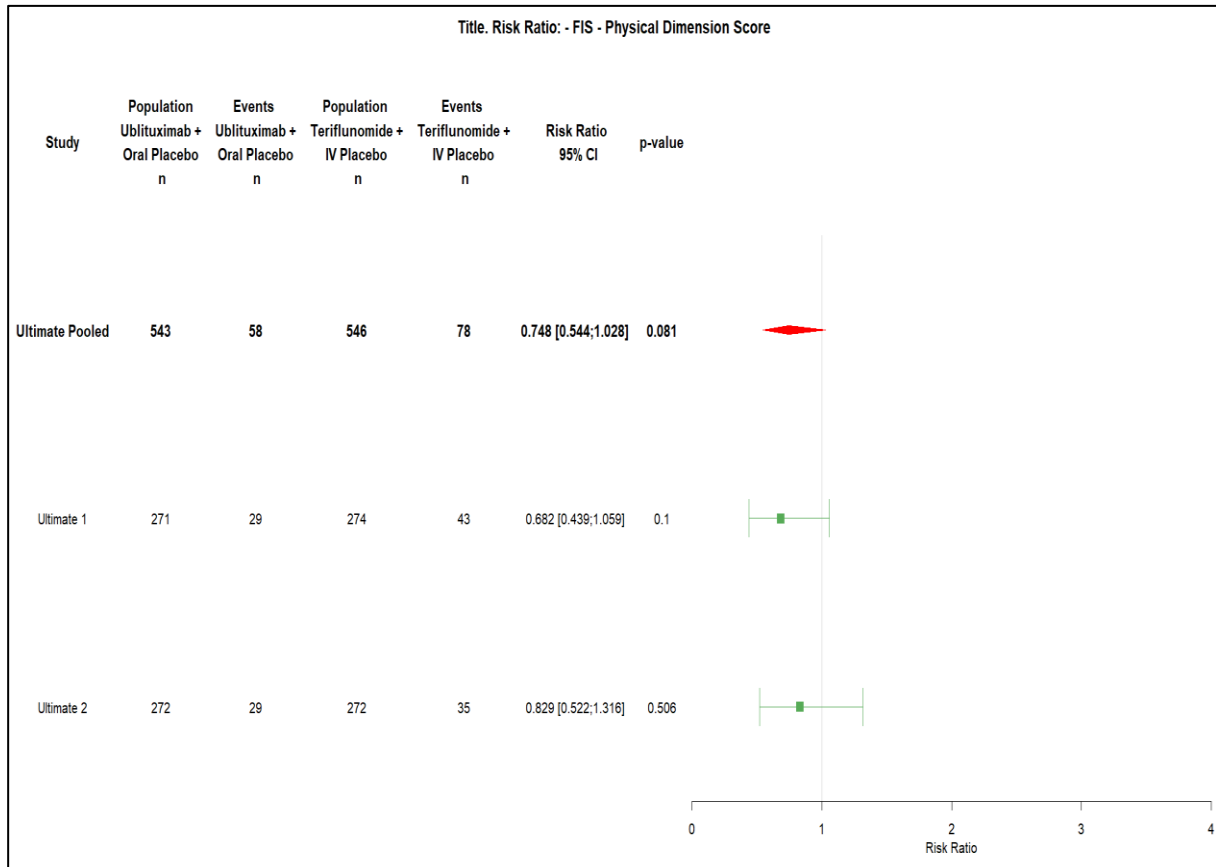


Abbildung 22: Gepoolte Analyse für den Endpunkt FIS – Verschlechterung in der physischen Dimension (Responderanalysen) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

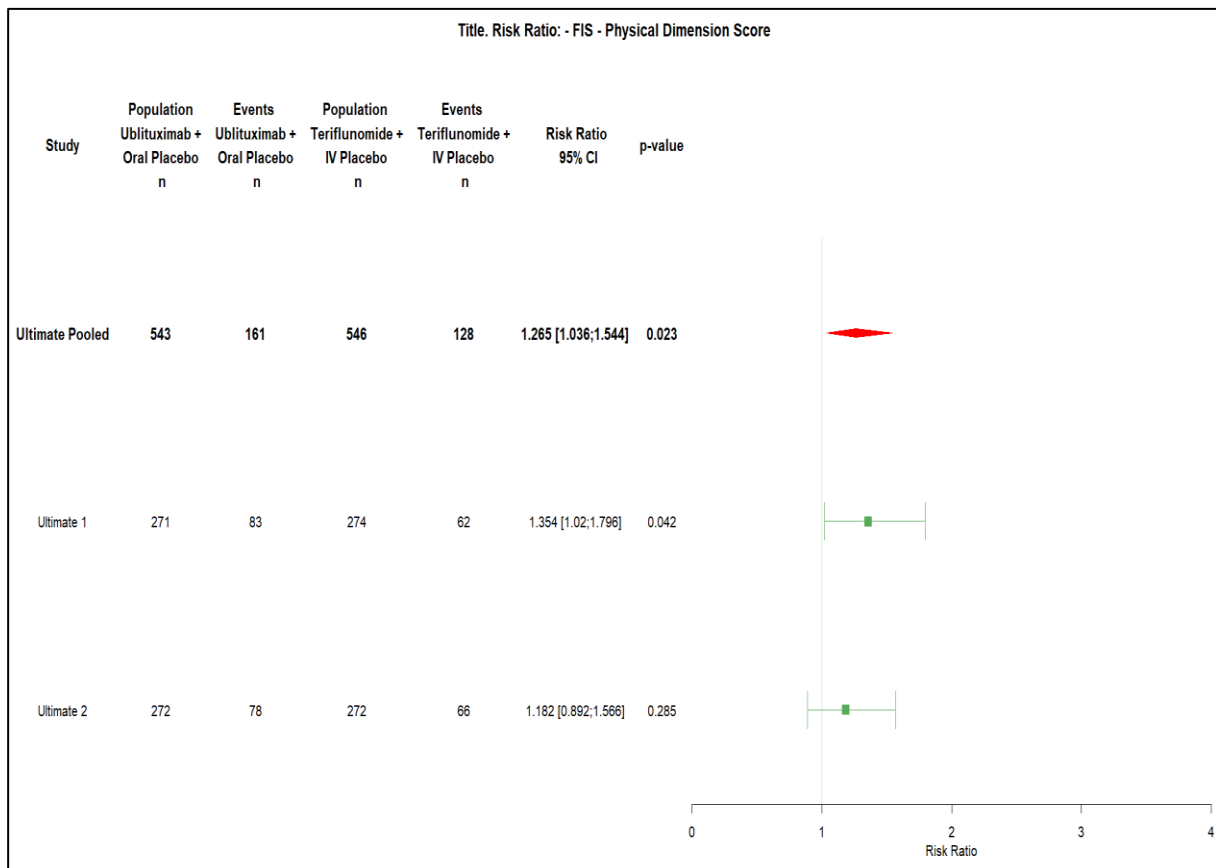


Abbildung 23: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *FIS – Verbesserung in der physischen Dimension (Responderanalyse)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

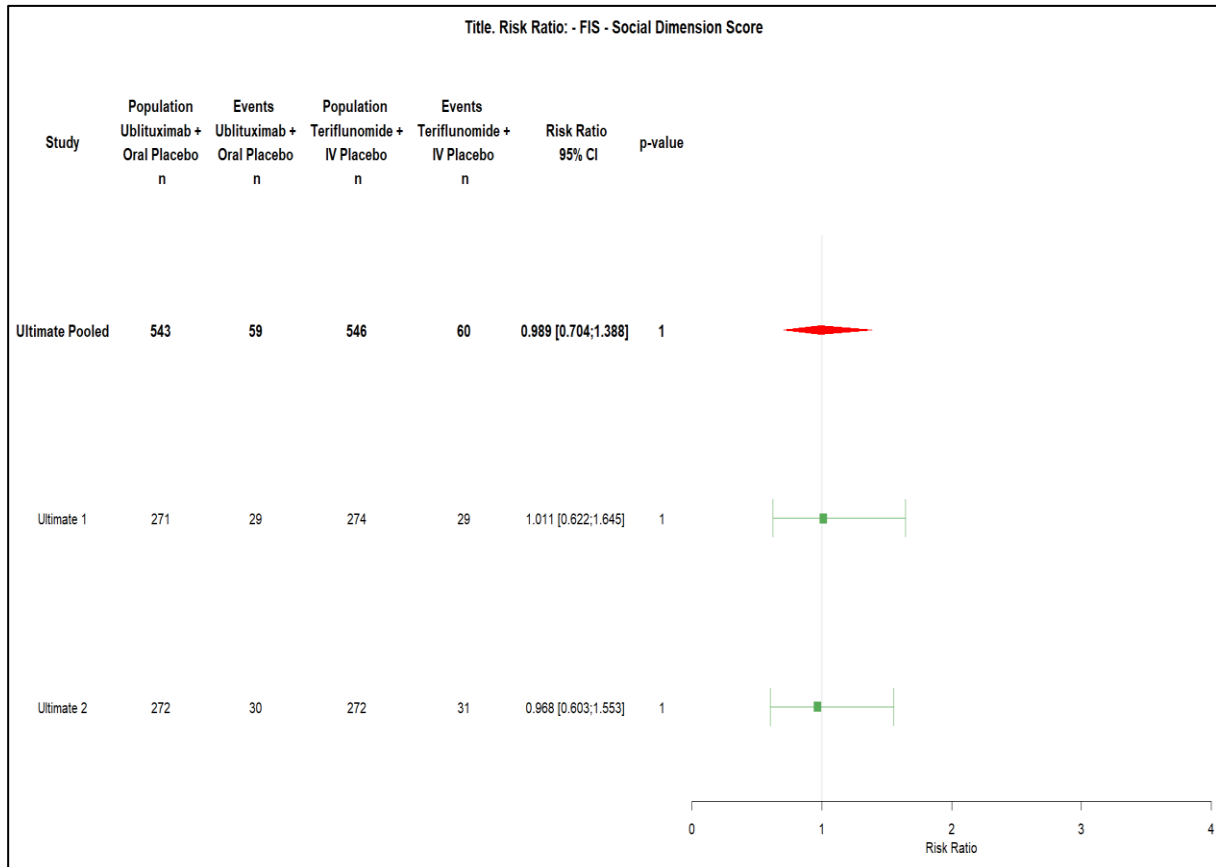


Abbildung 24: Gepoolte Analyse für den Endpunkt FIS – Verschlechterung in der sozialen Dimension (Responderanalysen) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

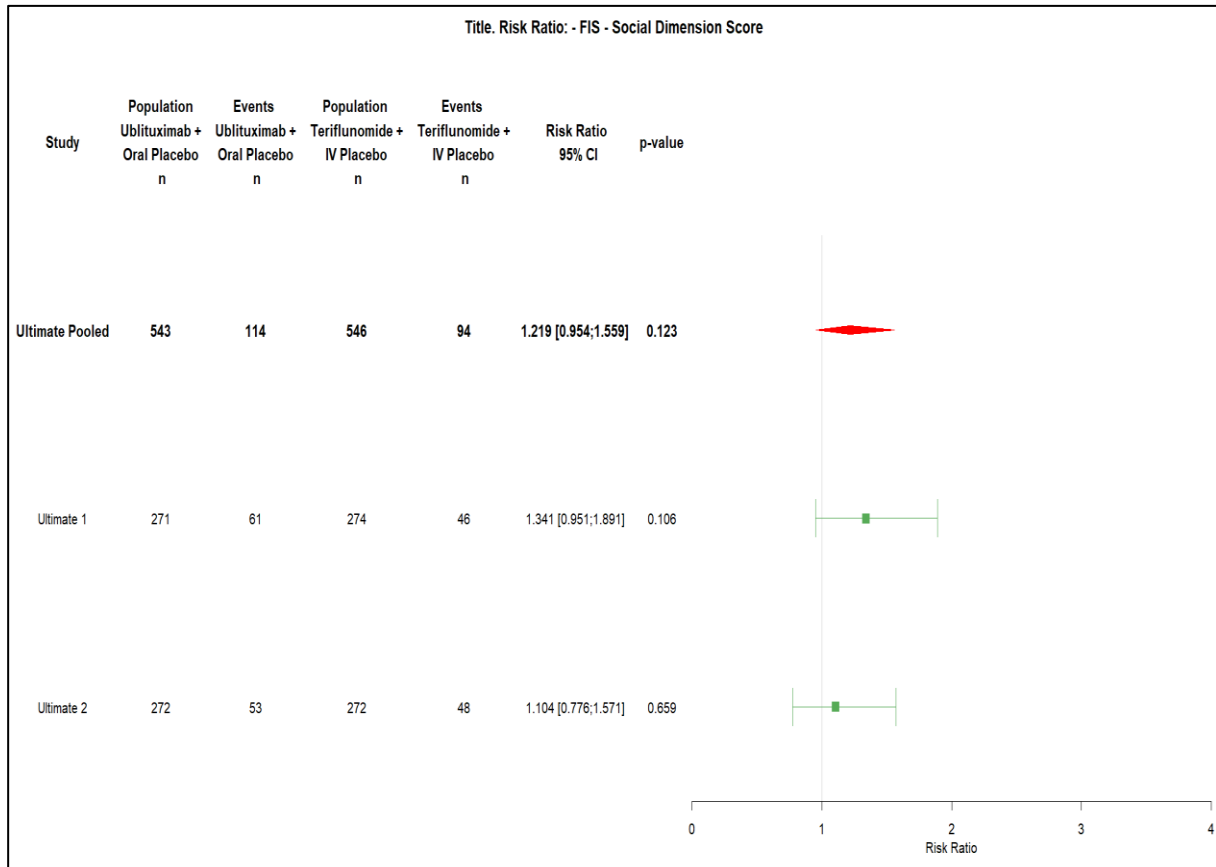


Abbildung 25: Gepoolte Analyse für den Endpunkt FIS – Verbesserung in der sozialen Dimension (Responderanalyse) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

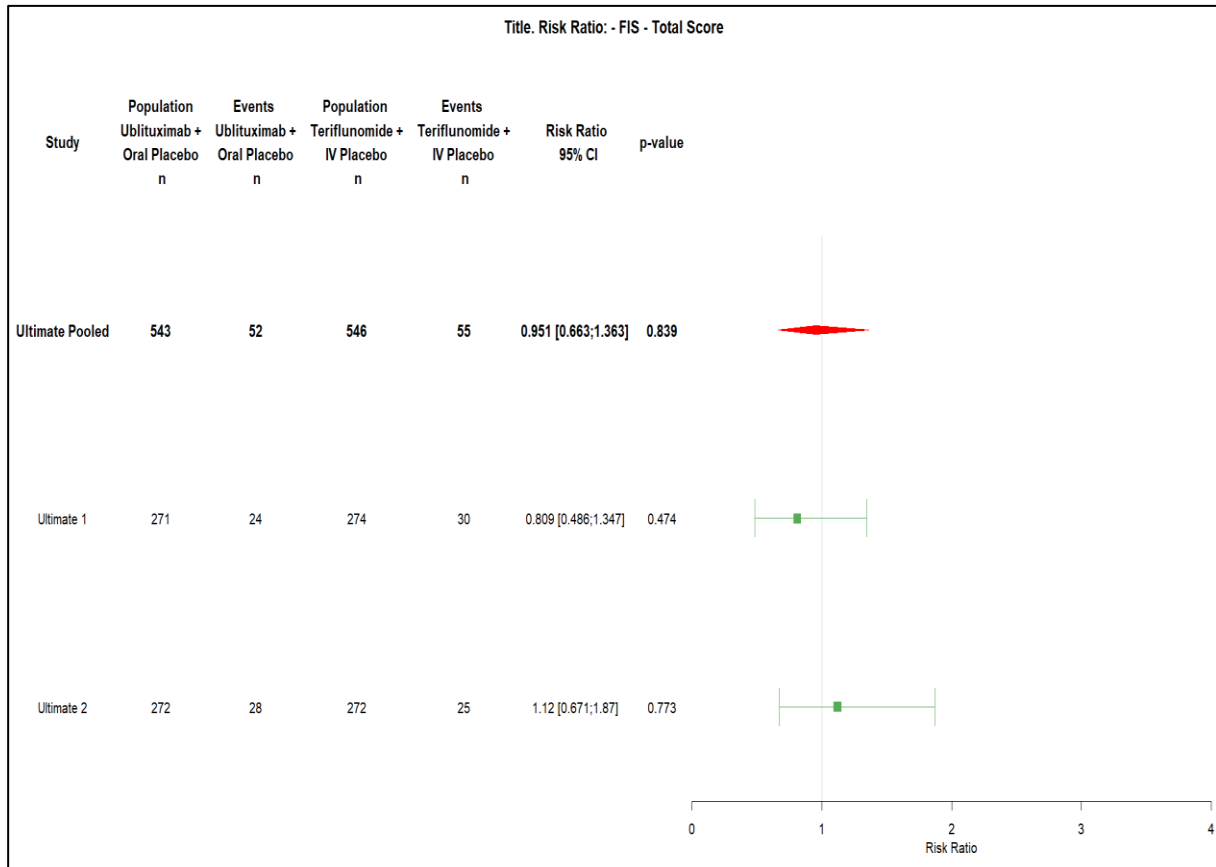


Abbildung 26: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *FIS – Verschlechterung im Gesamtscore (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

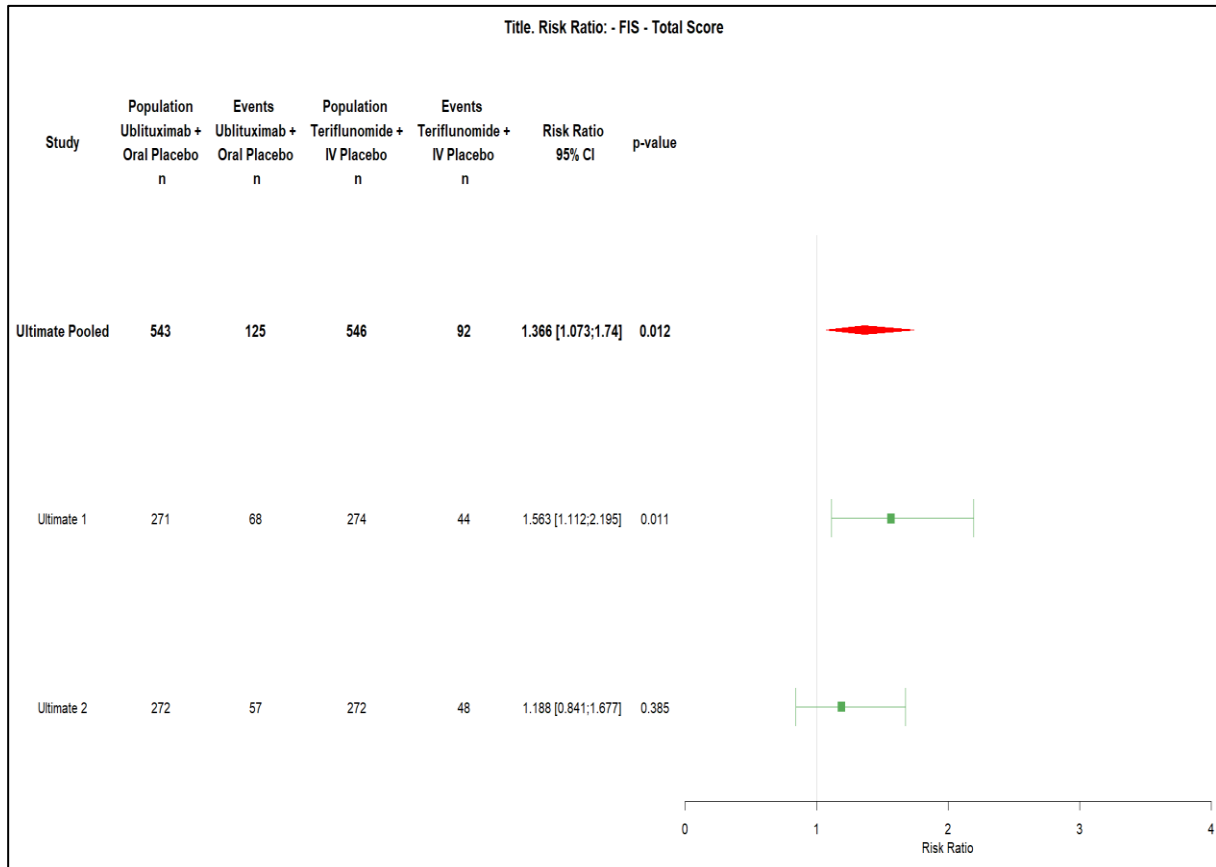


Abbildung 27: Gepoolte Analyse für den Endpunkt FIS – Verbesserung im Gesamtscore (Responderanalysen) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Endpunkt FIS (Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I und II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
Kognitive Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	540/543	99,45	546/546	100,00	540/543	99,45	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	32/33	96,97	39/39	100,00	32/543	5,89	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	526/531	99,06	529/529	100,00	526/543	96,87	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	516/520	99,23	512/512	100,00	516/543	95,03	512/546	93,77
Rücklaufquote Woche 96	491/494	99,39	487/487	100,00	491/543	90,42	487/546	89,19
Physische Dimension								

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	32/33	96,97	39/39	100,00	32/543	5,89	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	529/531	99,62	529/529	100,00	529/543	97,42	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	517/520	99,42	512/512	100,00	517/543	95,21	512/546	93,77
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/487	100,00	493/543	90,79	487/546	89,19
Soziale Dimension								
Rücklaufquote Studienbeginn	534/543	98,34	542/546	99,27	534/543	98,34	542/546	99,27
Rücklaufquote Abbruchvisite	30/33	90,91	39/39	100,00	30/543	5,52	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	521/531	98,12	523/529	98,87	521/543	95,95	523/546	95,79
Rücklaufquote Woche 48,	510/520	98,08	505/512	98,63	510/543	93,92	505/546	92,49
Rücklaufquote Woche 96	484/494	97,98	482/487	98,97	484/543	89,13	482/546	88,28
Gesamtscore								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	32/33	96,97	39/39	100,00	32/543	5,89	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	529/531	99,62	529/529	100,00	529/543	97,42	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	512/512	100,00	519/543	95,58	512/546	93,77
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/487	100,00	493/543	90,79	487/546	89,19
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.								
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
Kognitive Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	60 (11,0)	67 (12,3)	0,90 [0,65; 1,25]	0,89 [0,61; 1,29]; 0,571	-1,22 [-5,03; 2,59];
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	135 (24,9)	110 (20,1)	1,23 [0,99; 1,54]	1,31 [0,99; 1,75] 0,070	4,72 [-0,24 ; 9,67]

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
Physische Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	58 (10,7)	78 (14,3)	0,75 [0,54; 1,03]	0,72 [0,50; 1,03]	-3,60 [-7,52; 0,32]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	161 (29,7)	128 (23,4)	1,26 [1,04; 1,54]	1,38 [1,05; 1,80]	6,21 [0,97; 11,44]
Soziale Dimension					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	59 (10,9)	60 (11,0)	0,99 [0,70; 1,39]	0,99 [0,67; 1,44];	-0,12 [-3,83; 3,58]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	114 (21,0)	94 (17,2)	1,22 [0,95; 1,56]	1,28 [0,94; 1,73]	3,78 [-0,89; 8,44]
Gesamtscore					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	52 (9,6)	55 (10,1)	0,95 [0,66; 1,36]	0,95 [0,63; 1,41]	-0,50 [-4,03; 3,04]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	125 (23,0)	92 (16,8)	1,37 [1,07; 1,74]	1,48 [1,09; 1,99]	6,17 [1,44; 10,90]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Verbesserungen in der FIS waren unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid, und zwar in der physischen Dimension (RR 1,26; 95%-KI [1,04; 1,54]; $p = 0,023$) und im Gesamtscore (RR 1,37; 95%-KI [1,07; 1,74]; $p = 0,012$). Hinsichtlich der Verschlechterung in der FIS wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Kognitive Dysfunktion mittels Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts SDMT (Responderanalysen)

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Der SDMT erfasst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die bei MS-Patienten am häufigsten betroffene kognitive Funktion [23]. Mit Hilfe eines Referenzschlüssels müssen innerhalb von 90 Sekunden vorgegebene Zahlen mit vorgegebenen geometrischen Figuren verbunden werden. Erfasst wird die Anzahl richtiger Antworten. Die Skalenspannweite des SDMT beträgt 0 bis 110 Punkte. Beim SDMT zeigt eine Zunahme der Werte eine Verbesserung an. Der SDMT ist validiert und zur Bewertung kognitiver Beeinträchtigung bei MS-Patienten etabliert [25, 26].</p> <p>Ausgewertet wird der <u>Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung im SDMT seit Studienbeginn</u>. Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96. Als Responsekriterium wurde ein Wert von 15 % der Skalenspannweite definiert. Somit gelten eine Verringerung des Skalenwerts um $\geq 16,5$ Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um $\geq 16,5$ Punkte als Verbesserung. Das für den Studienbericht präspezifizierte Responsekriterium einer Veränderung um mindestens vier Punkte wurde nicht berücksichtigt, da dieser Schwellenwert das Kriterium hinsichtlich 15 % der Skalenspannweite nicht erfüllt.</p> <p>Die Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderung seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebung</p> <p>Der SDMT wurde zu den Wochen 1; 24; 48 und 96 durch den behandelnden Neurologen oder ein damit beauftragtes qualifiziertes Mitglied des Studienteams erhoben. Die Patienten gaben ihre Antworten mündlich.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *SDMT* (*Responderanalysen*) 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 % (Tabelle 4-48). Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT* (*Responderanalysen*) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den Endpunkt *SDMT* (*Responderanalysen*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
SDMT								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	273/273	100,00	271/271	100,00	273/274	99,64
Rücklaufquote Woche 24	260/260	100,00	267/267	100,00	260/271	95,94	267/274	97,45
Rücklaufquote Woche 48	254/254	100,00	259/259	100,00	254/271	93,73	259/274	94,53
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	251/251	100,00	240/271	88,56	251/274	91,61

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
SDMT								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	272/272	100,00	271/272	99,63	272/272	100,00
Rücklaufquote Woche 24	269/270	99,63	261/261	100,00	269/272	98,90	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	265/266	99,62	250/250	100,00	265/272	97,43	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	252/253	99,60	239/239	100,00	252/272	92,65	239/272	87,87
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalysen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
SDMT					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	5 (1,8)	3 (1,1)	1,69 [0,41; 6,98]	1,70 [0,40; 7,18]	0,75 [-1,27; 2,77]
				0,503	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	16 (5,9)	21 (7,7)	0,77 [0,41; 1,44]	0,76 [0,39; 1,48]	-1,76 [-5,98; 2,46]
				0,497	
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SDMT					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	3 (1,1)	4 (1,5)	0,75 [0,17; 3,32]	0,75 [0,17; 3,37]	-0,37 [-2,26; 1,53]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	17 (6,2)	23 (8,5)	0,74 [0,40; 1,35]	0,72 [0,38; 1,38]	-2,21 [-6,59; 2,18]
				0,412	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

ULTIMATE I

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

ULTIMATE II

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

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.

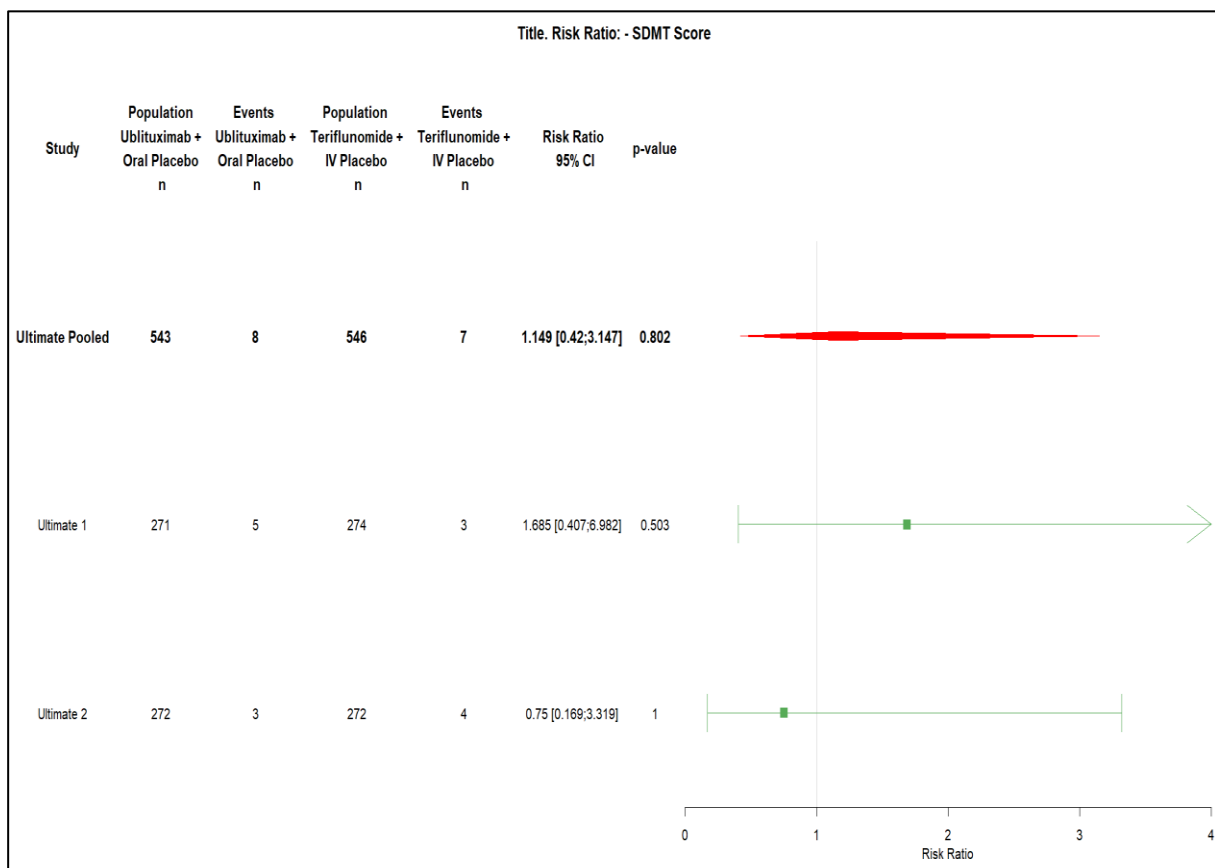
ULTIMATE I und II

Abbildung 28: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SDMT – Verschlechterung* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

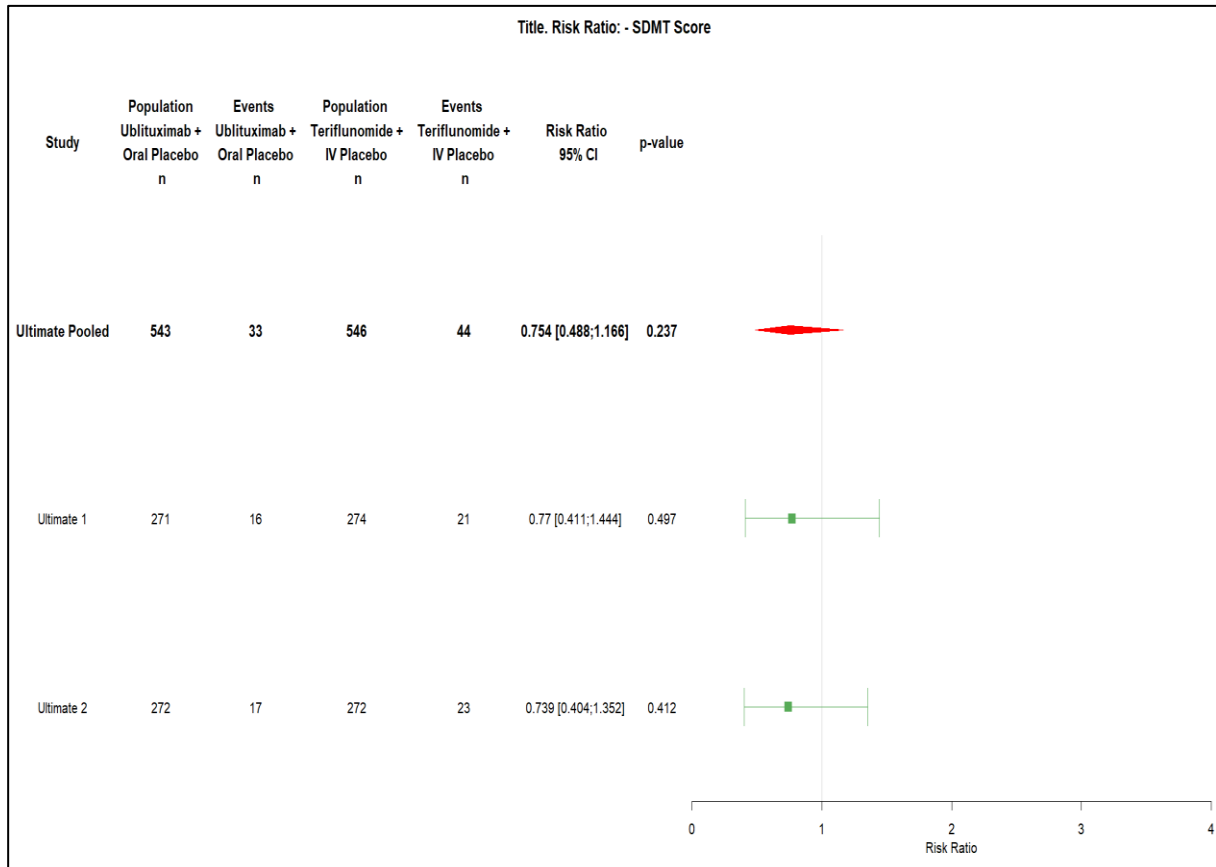


Abbildung 29: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SDMT – Verbesserung* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Endpunkt *SDMT* (*Responderanalysen*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I und II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
SDMT								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/542	100,00	545/545	100,00	542/543	99,82	545/546	99,82
Rücklaufquote Woche 24	529/530	99,81	528/528	100,00	529/543	97,42	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	509/509	100,00	519/543	95,58	509/546	93,22
Rücklaufquote Woche 96	492/493	99,80	490/490	100,00	492/543	90,61	490/546	89,74

Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SDMT					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	8 (1,5)	7 (1,3)	1,15 [0,42; 3,15]	1,15 [0,41; 3,20] 0,802	0,19 [-1,19; 1,58]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	33 (6,1)	44 (8,1)	0,75 [0,49; 1,17]	0,74 [0,46; 1,18] 0,237	-1,98 [-5,02; 1,06]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.6.1 Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54)

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts MSQoL-54 (Responderanalysen)

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Der MSQoL-54 ist ein strukturierter Selbstauskunftsfragebogen, der als multidimensionales Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität dient und allgemeine und MS-spezifische Items in einem einzigen Instrument vereint. Er besteht aus zwölf Subskalen: physische Gesundheit, physische Rolleneinschränkungen, emotionale Rolleneinschränkungen, Schmerzen, emotionales Wohlbefinden, Energie, Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktion, kognitive Funktion, gesundheitliche Belastung, allgemeine Lebensqualität und sexuelle Funktion. Außerdem sind zwei Einzelwerte enthalten: Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion und Veränderung des Gesundheitszustands. Nach Umrechnung der Antworten können in den Skalen, Summenscores und Einzelitems Werte von 0 bis 100 erreicht werden. Höhere Werte zeigen dabei eine höhere Lebensqualität an. Zwei Summenscores – physische Gesundheit (PHCS) und psychische Gesundheit (MHCS) – können aus einer gewichteten Kombination von Skalenwerten (ohne die beiden Einzelitems) abgeleitet werden. Es wird kein Gesamtscore berechnet. Der MSQoL-54 wurde aufbauend auf der Version 1 des SF-36 speziell für MS-Patienten entwickelt und validiert [27].</p> <p>Ausgewertet wurde der <u>Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung im MSQoL-54 seit Studienbeginn</u>. Im Dossier dargestellt sind Responderanalysen zu Woche 96 sowohl für die Summenscores PHCS und MHCS als auch für die einzelnen Subskalen und für die beiden Einzelitems. Als Responsekriterium wurde jeweils ein Wert von 15 % der Skalenspannweite definiert. Somit gelten für alle Summenscores, Subskalen und Einzelitems eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 15 Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 15 Punkte als Verbesserung.</p> <p>Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebung</p> <p>Der MSQoL-54 wurde zu den Wochen 1; 24; 48 und 96 erhoben. Die Patienten beantworteten den entsprechenden Fragebogen während der Visite eigenständig.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *MSQoL-54* (*Responderanalysen*) 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 % (Tabelle 4-54). Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54* (*Responderanalysen*) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den Endpunkt *MSQoL-54* (*Responderanalysen*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
PHCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	266/271	98,15	265/274	96,72	266/271	98,15	265/274	96,72
Rücklaufquote Abbruchvisite	18/20	90,00	16/16	100,00	18/271	6,64	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	253/261	96,93	259/268	96,64	253/271	93,36	259/274	94,53
Rücklaufquote Woche 48	248/254	97,64	251/261	96,17	248/271	91,51	251/274	91,61
Rücklaufquote Woche 96	237/240	98,75	240/251	95,62	237/271	87,45	240/274	87,59

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
MHCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	273/274	99,64	270/271	99,63	273/274	99,64
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	267/268	99,63	258/271	95,20	267/274	97,45
Rücklaufquote Woche 48	252/254	99,21	259/261	99,23	252/271	92,99	259/274	94,53
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	249/251	99,20	239/271	88,19	249/274	90,88
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	268/268	100,00	260/271	95,94	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	274/274	100,00	271/271	100,00	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	261/261	100,00	268/268	100,00	261/271	96,31	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	254/254	100,00	261/261	100,00	254/271	93,73	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	251/251	100,00	240/271	88,56	251/274	91,61
Energie (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	251/251	100,00	239/271	88,19	251/274	91,61
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Schmerzen (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	268/268	100,00	260/271	95,94	268/274	97,81

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	251/251	100,00	239/271	88,19	251/274	91,61
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	266/271	98,15	266/274	97,08	266/271	98,15	266/274	97,08
Rücklaufquote Abbruchvisite	18/20	90,00	16/16	100,00	18/271	6,64	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	253/261	96,93	260/268	97,01	253/271	93,36	260/274	94,89
Rücklaufquote Woche 48	248/254	97,64	252/261	96,55	248/271	91,51	252/274	91,97
Rücklaufquote Woche 96	237/240	98,75	242/251	96,41	237/271	87,45	242/274	88,32
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	268/268	100,00	260/271	95,94	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	251/251	100,00	239/271	88,19	251/274	91,61
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	273/274	99,64	270/271	99,63	273/274	99,64
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	267/268	99,63	258/271	95,20	267/274	97,45
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	260/261	99,62	253/271	93,36	260/274	94,89
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	252/254	99,21	260/261	99,62	252/271	92,99	260/274	94,89
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	251/251	100,00	239/271	88,19	251/274	91,61
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	273/274	99,64	270/271	99,63	273/274	99,64
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	267/268	99,63	260/271	95,94	267/274	97,45
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	260/261	99,62	253/271	93,36	260/274	94,89
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	251/251	100,00	239/271	88,19	251/274	91,61
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)								
Rücklaufquote Studienbeginn	264/271	97,42	266/274	97,08	264/271	97,42	266/274	97,08
Rücklaufquote Abbruchvisite	18/20	90,00	16/16	100,00	18/271	6,64	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	254/261	97,32	259/268	96,64	254/271	93,73	259/274	94,53
Rücklaufquote Woche 48	247/254	97,24	250/261	95,79	247/271	91,14	250/274	91,24
Rücklaufquote Woche 96	236/240	98,33	242/251	96,41	236/271	87,08	242/274	88,32
ULTIMATE II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
PHCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	264/272	97,06	264/272	97,06	264/272	97,06	264/272	97,06
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	22/23	95,65	13/272	4,78	22/272	8,09
Rücklaufquote Woche 24	257/270	95,19	247/261	94,64	257/272	94,49	247/272	90,81
Rücklaufquote Woche 48	252/266	94,74	235/250	94,00	252/272	92,65	235/272	86,40
Rücklaufquote Woche 96	242/254	95,28	228/238	95,80	242/272	88,97	228/272	83,82
MHCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	260/261	99,62	270/272	99,26	260/272	95,59
Rücklaufquote Woche 48	265/266	99,62	246/250	98,40	265/272	97,43	246/272	90,44

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 96	253/254	99,61	237/238	99,58	253/272	93,01	237/272	87,13
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Energie (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	260/261	99,62	270/272	99,26	260/272	95,59
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	249/250	99,60	266/272	97,79	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Schmerzen (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	264/272	97,06	264/272	97,06	264/272	97,06	264/272	97,06
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	22/23	95,65	13/272	4,78	22/272	8,09

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 24	257/270	95,19	248/261	95,02	257/272	94,49	248/272	91,18
Rücklaufquote Woche 48	252/266	94,74	236/250	94,40	252/272	92,65	236/272	86,76
Rücklaufquote Woche 96	242/254	95,28	228/238	95,80	242/272	88,97	228/272	83,82
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	249/250	99,60	266/272	97,79	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	260/261	99,62	270/272	99,26	260/272	95,59
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	248/250	99,20	266/272	97,79	248/272	91,18
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	265/266	99,62	249/250	99,60	265/272	97,43	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 96	253/254	99,61	237/238	99,58	253/272	93,01	237/272	87,13
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	22/23	95,65	13/272	4,78	22/272	8,09
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)								
Rücklaufquote Studienbeginn	264/272	97,06	264/272	97,06	264/272	97,06	264/272	97,06
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	22/23	95,65	13/272	4,78	22/272	8,09
Rücklaufquote Woche 24	256/270	94,81	250/261	95,79	256/272	94,12	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 48	252/266	94,74	237/250	94,80	252/272	92,65	237/272	87,13
Rücklaufquote Woche 96	243/254	95,67	228/238	95,80	243/272	89,34	228/272	83,82
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.								
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalysen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
PHCS (Summenscore)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	10 (3,7)	19 (6,9)	0,53 [0,25; 1,12]	0,51 [0,23; 1,13] 0,126	-3,24 [-7,00; 0,51]

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	62 (22,9)	39 (14,2)	1,61 [1,12; 2,31]	1,79 [1,15; 2,78]	8,64 [2,15; 15,14]
0,011					
MHCS (Summenscore)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	16 (5,9)	26 (9,5)	0,62 [0,34; 1,13]	0,60 [0,31; 1,14]	-3,58 [-8,05; 0,88]
0,148					
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	66 (24,4)	46 (16,8)	1,45 [1,04; 2,03]	1,60 [1,05; 2,43]	7,57 [0,81; 14,33]
0,034					
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	28 (10,3)	37 (13,5)	0,77 [0,48; 1,21]	0,74 [0,44; 1,24]	-3,17 [-8,60; 2,26]
0,291					
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	73 (26,9)	53 (19,3)	1,39 [1,02; 1,90]	1,54 [1,03; 2,30]	7,59 [0,54; 14,65]
0,042					
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	26 (9,6)	44 (16,1)	0,60 [0,38; 0,94]	0,55 [0,33; 0,93]	-6,46 [-12,05; -0,88]
0,029					
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	74 (27,3)	60 (21,9)	1,25 [0,93; 1,68]	1,34 [0,91; 1,98]	5,41 [-1,81; 12,63]
0,164					
Energie (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	27 (10,0)	32 (11,7)	0,85 [0,53; 1,38]	0,84 [0,49; 1,44]	-1,72 [-6,93; 3,50]
0,582					
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	80 (29,5)	62 (22,6)	1,30 [0,98; 1,74]	1,43 [0,97; 2,10];	6,89 [-0,46; 14,24]
0,079					
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	42 (15,5)	48 (17,5)	0,88 [0,61; 1,29]	0,86 [0,55; 1,36]	-2,02 [-8,25; 4,21]
0,565					
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	89 (32,8)	76 (27,7)	1,18 [0,92; 1,53]	1,27 [0,88; 1,84]	5,10 [-2,60; 12,81]
0,225					

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Schmerzen (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	31 (11,4)	48 (17,5)	0,65 [0,43; 0,99]	0,61 [0,37; 0,99]	-6,08 [-11,96; -0,20]
				0,051	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	67 (24,7)	58 (21,2)	1,17 [0,86; 1,59]	1,22 [0,82 ; 1,83]	3,56 [-3,50; 10,61]
				0,359	
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	45 (16,6)	54 (19,7)	0,84 [0,59; 1,21]	0,81 [0,52; 1,26]	-3,10 [-9,57; 3,36];
				0,375	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	45 (16,6)	41 (15,0)	1,11 [0,75; 1,64]	1,13 [0,71; 1,79]	1,64 [-4,48; 7,76]
				0,639	
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	35 (12,9)	49 (17,9)	0,72 [0,48; 1,08]	0,68 [0,43; 1,09]	-4,97 [-11,01; 1,08]
				0,123	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	72 (26,6)	70 (25,5)	1,04 [0,78; 1,38]	1,05 [0,72; 1,55]	1,02 [-6,35; 8,39]
				0,845	
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	26 (9,6)	43 (15,7)	0,61 [0,39; 0,97]	0,57 [0,34; 0,96]	-6,10 [-11,65; -0,55]
				0,039	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	102 (37,6)	78 (28,5)	1,32 [1,04; 1,68]	1,52 [1,06; 2,17]	9,17 [1,31; 17,03]
				0,029	
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	21 (7,7)	25 (9,1)	0,85 [0,49; 1,48]	0,84 [0,46; 1,53]	-1,38 [-6,04; 3,29]
				0,645	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	51 (18,8)	33 (12,0)	1,56 [1,04; 2,34]	1,69 [1,05; 2,72]	6,78 [0,73; 12,82]
				0,033	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	28 (10,3)	41 (15,0)	0,69 [0,44; 1,08]	0,65 [0,39; 1,09]	-4,63 [-10,20; 0,93]
				0,122	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	63 (23,2)	48 (17,5)	1,33 [0,95; 1,86]	1,43 [0,94; 2,17]	5,73 [-1,02; 12,48]
				0,111	
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	39 (14,4)	45 (16,4)	0,88 [0,59; 1,30]	0,86 [0,54; 1,36]	-2,03 [-8,09; 4,03]
				0,554	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	73 (26,9)	69 (25,2)	1,07 [0,81; 1,42]	1,10 [0,75; 1,61]	1,75 [-5,61; 9,12]
				0,696	
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	35 (12,9)	33 (12,0)	1,07 [0,69; 1,67]	1,08 [0,65; 1,80]	0,87 [-4,68 ; 6,42];
				0,796	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	65 (24,0)	42 (15,3)	1,56 [1,10; 2,22]	1,74 [1,13; 2,68]	8,66 [2,02; 15,29]
				0,013	
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	26 (9,6)	33 (12,0)	0,80 [0,49; 1,29]	0,78 [0,45; 1,34]	-2,45 [-7,66; 2,76]
				0,409	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	124 (45,8)	123 (44,9)	1,02 [0,85; 1,23]	1,04 [0,74; 1,45]	0,87 [-7,49; 9,22]
				0,864	
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	48 (17,7)	69 (25,2)	0,70 [0,51; 0,98]	0,64 [0,42; 0,97]	-7,47 [-14,33; -0,61]
				0,037	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	66 (24,4)	65 (23,7)	1,03 [0,76; 1,38]	1,04 [0,70; 1,53]	0,63 [-6,54; 7,81];
				0,920	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
PHCS (Summenscore)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	7 (2,6)	24 (8,8)	0,29 [0,13; 0,67]	0,27 [0,12; 0,64]	-6,25 [-10,11; -2,39]
				0,003	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	51 (18,8)	39 (14,3)	1,31 [0,89; 1,92]	1,38 [0,87; 2,17]	4,41 [-1,82; 10,65]
				0,204	
MHCS (Summenscore)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	23 (8,5)	37 (13,6)	0,62 [0,38; 1,02]	0,59 [0,34; 1,02]	-5,15 [-10,39; 0,10]
				0,074	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	59 (21,7)	55 (20,2)	1,07 [0,77; 1,49]	1,09 [0,72; 1,65]	1,47 [-5,37 ; 8,31]
				0,752	
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	23 (8,5)	37 (13,6)	0,62 [0,38; 1,02]	0,59 [0,34; 1,02]	-5,15 [-10,39; 0,10]
				0,074	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	61 (22,4)	44 (16,2)	1,39 [0,98; 1,97]	1,50 [0,97; 2,30]	6,25 [-0,36; 12,86]
				0,082	
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	45 (16,5)	56 (20,6)	0,80 [0,56; 1,15]	0,76 [0,50; 1,18]	-4,04 [-10,57; 2,48]
				0,270	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	68 (25,0)	65 (23,9)	1,05 [0,78; 1,41]	1,06 [0,72; 1,57]	1,10 [-6,12; 8,33]
				0,842	
Energie (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	23 (8,5)	30 (11,0)	0,77 [0,46; 1,29]	0,75 [0,42; 1,32]	-2,57 [-7,55; 2,41]
				0,386	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	77 (28,3)	60 (22,1)	1,28 [0,96; 1,72]	1,40 [0,95; 2,06]	6,25 [-1,03; 13,53]
				0,114	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	36 (13,2)	64 (23,5)	0,56 [0,39; 0,82]	0,50 [0,32; 0,78]	-10,29 [-16,75; -3,84]
				0,003	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	98 (36,0)	78 (28,7)	1,26 [0,98; 1,61]	1,40 [0,98; 2,01]	7,35 [-0,49; 15,19]
				0,081	
Schmerzen (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	43 (15,8)	43 (15,8)	1,00 [0,68; 1,47]	1,00 [0,63; 1,59]	0,00 [-6,13; 6,13]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	72 (26,5)	51 (18,8)	1,41 [1,03; 1,94]	1,56 [1,04; 2,34]	7,72 [0,72; 14,72]
				0,040	
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	50 (18,4)	53 (19,5)	0,94 [0,67; 1,34]	0,93 [0,61; 1,43]	-1,10 [-7,69; 5,48]
				0,827	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	38 (14,0)	39 (14,3)	0,97 [0,64; 1,47]	0,97 [0,60; 1,57]	-0,37 [-6,23 ; 5,49]
				1,000	
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	38 (14,0)	52 (19,1)	0,73 [0,50; 1,07]	0,69 [0,44; 1,09]	-5,15 [-11,38; 1,08]
				0,133	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	67 (24,6)	60 (22,1)	1,12 [0,82; 1,52]	1,15 [0,78; 1,72]	2,57 [-4,53; 9,68]
				0,543	
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	40 (14,7)	39 (14,3)	1,03 [0,68; 1,54]	1,03 [0,64; 1,66]	0,37 [-5,55; 6,29]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	96 (35,3)	86 (31,6)	1,12 [0,88; 1,42]	1,18 [0,83; 1,69]	3,68 [-4,25; 11,60]
				0,414	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	20 (7,4)	25 (9,2)	0,80 [0,46; 1,41]	0,78 [0,42; 1,45]	-1,84 [-6,47; 2,79]
				0,534	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	44 (16,2)	43 (15,8)	1,02 [0,70; 1,50]	1,03 [0,65; 1,63]	0,37 [-5,79; 6,53]
				1,000	
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	32 (11,8)	39 (14,3)	0,82 [0,53; 1,27]	0,80 [0,48; 1,31]	-2,57 [-8,23; 3,08]
				0,445	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	72 (26,5)	53 (19,5)	1,36 [0,99; 1,86]	1,49 [0,99; 2,23]	6,99 [-0,06; 14,03]
				0,066	
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	50 (18,4)	58 (21,3)	0,86 [0,61; 1,21]	0,83 [0,54; 1,27]	-2,94 [-9,64; 3,76]
				0,452	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	71 (26,1)	68 (25,0)	1,04 [0,78; 1,39]	1,06 [0,72; 1,56]	1,10 [-6,23; 8,43]
				0,844	
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	32 (11,8)	41 (15,1)	0,78 [0,51; 1,20]	0,75 [0,46; 1,23]	-3,31 [-9,03; 2,41]
				0,314	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	69 (25,4)	58 (21,3)	1,19 [0,88; 1,62]	1,25 [0,84; 1,87]	4,04 [-3,06; 11,15]
				0,311	
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	24 (8,8)	33 (12,1)	0,73 [0,44; 1,20]	0,70 [0,40; 1,22]	-3,31 [-8,45; 1,83]
				0,263	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	151 (55,5)	121 (44,5)	1,25 [1,05; 1,48]	1,56 [1,11; 2,18]	11,03 [2,68; 19,38]
				0,013	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	67 (24,6)	62 (22,8)	1,08 [0,80; 1,46]	1,11 [0,75; 1,64]	1,84 [-5,31; 8,98]
				0,687	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	60 (22,1)	70 (25,7)	0,86 [0,63; 1,16]	0,82 [0,55; 1,21]	-3,68 [-10,84; 3,48]
				0,366	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

ULTIMATE I

Verschlechterungen im MSQoL-54 waren unter Ublituximab statistisch signifikant seltener als unter Teriflunomid, und zwar in der Gesundheitswahrnehmung (RR 0,60 [0,38; 0,94]; $p = 0,029$), in der gesundheitlichen Belastung (RR 0,61; 95%-KI [0,39; 0,97]; $p = 0,039$) und in der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (RR 0,70; 95%-KI [0,51; 0,98]; $p = 0,037$).

Verbesserungen im MSQoL-54 waren unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid, und zwar im PHCS (RR 1,61; 95%-KI [1,12; 2,31]; $p = 0,011$), im MHCS (RR 1,45; 95%-KI [1,04; 2,03]; $p = 0,034$), in der physischen Gesundheit (RR 1,39; 95%-KI [1,02; 1,90]; $p = 0,042$), in der gesundheitlichen Belastung (RR 1,32; 95%-KI [1,04; 1,68]; $p = 0,029$), in der allgemeinen Lebensqualität (RR 1,56; 95%-KI [1,04; 2,34]; $p = 0,033$) und in der kognitiven Funktion (RR 1,56; 95%-KI [1,10; 2,22]; $p = 0,013$).

ULTIMATE II

Verschlechterungen im MSQoL-54 waren unter Ublituximab statistisch signifikant seltener als unter Teriflunomid, und zwar im PHCS (RR 0,29; 95%-KI [0,13; 0,67]; $p = 0,003$) und in der physischen Rolleneinschränkung (RR 0,56; 95%-KI [0,39; 0,82]; $p = 0,003$).

Verbesserungen im MSQoL-54 waren unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid, und zwar in der Subskala Schmerzen (RR 1,41; 95%-KI [1,03; 1,94]; $p = 0,040$) und im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands (RR 1,25; 95%-KI [1,05; 1,48]; $p = 0,013$).

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.

ULTIMATE I und II

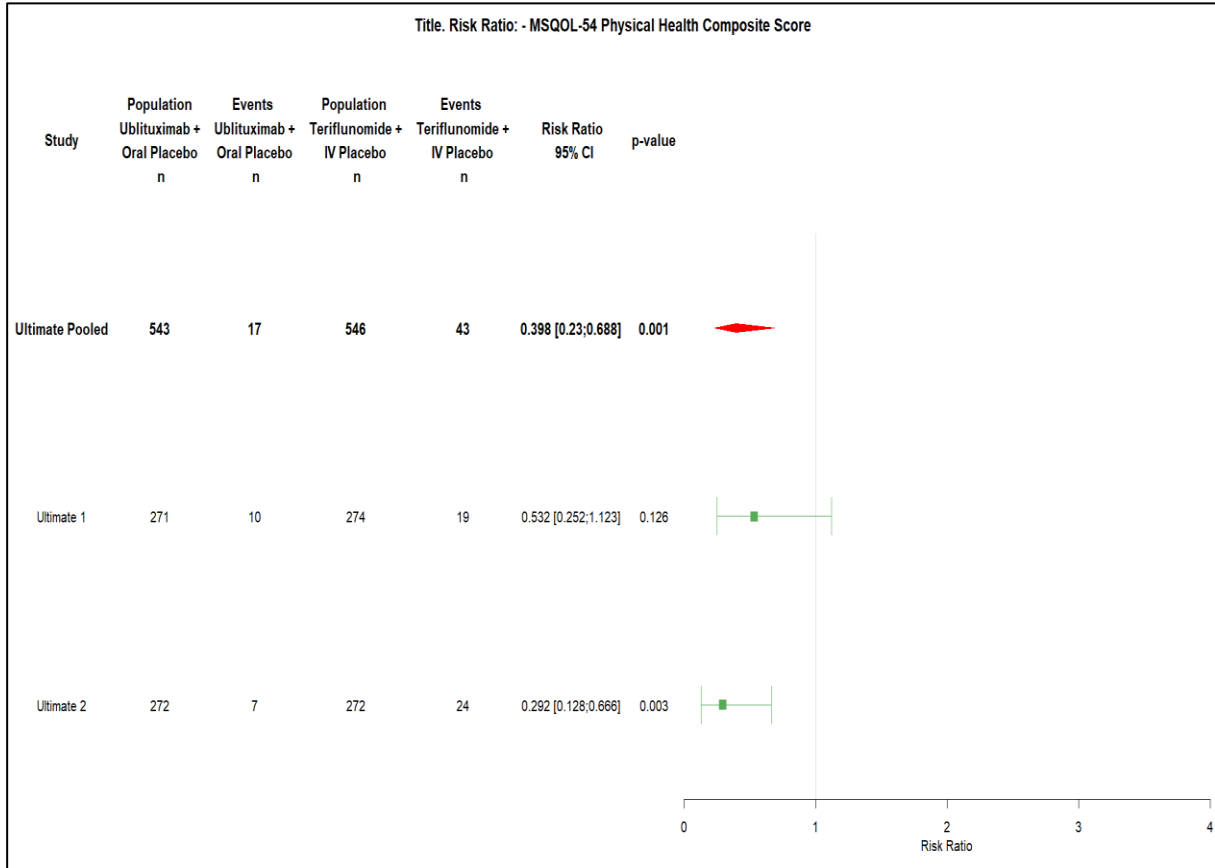


Abbildung 30: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung im PHCS* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

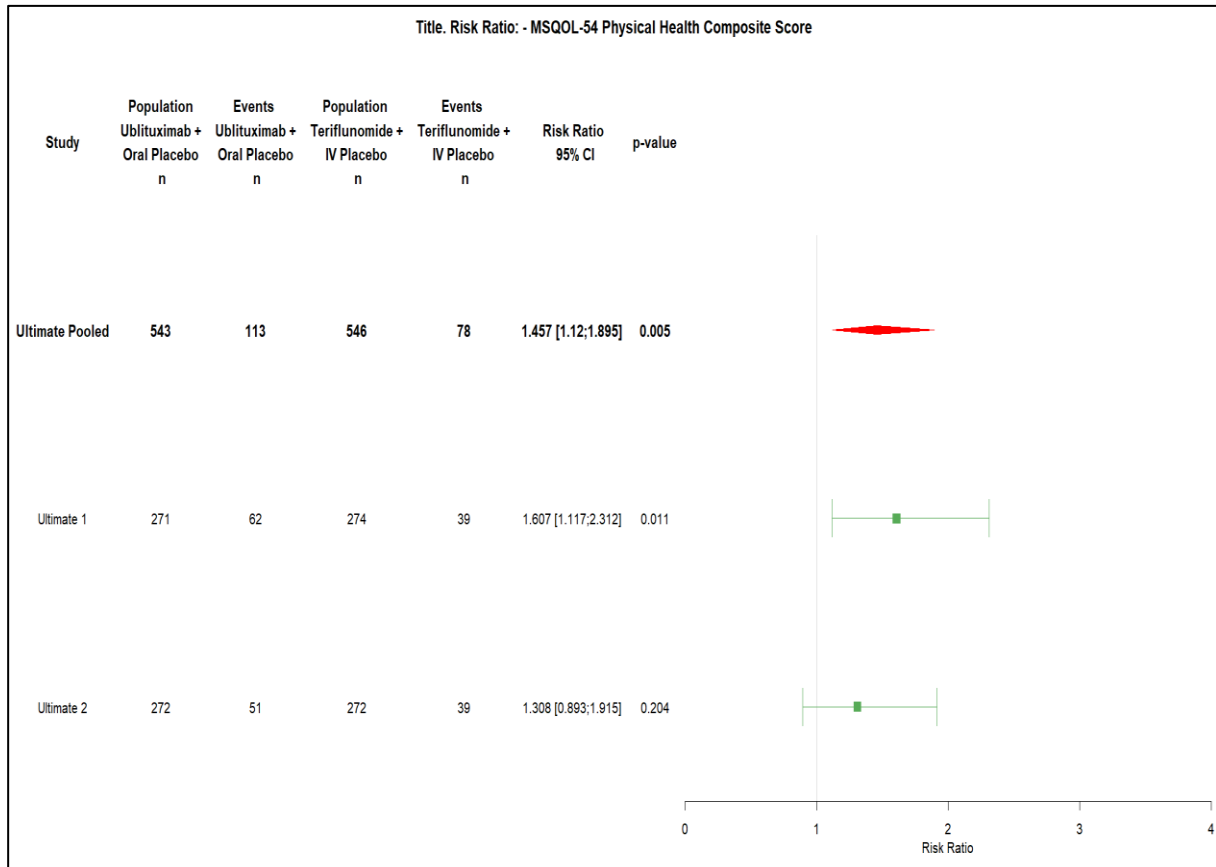


Abbildung 31: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung im PHCS (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

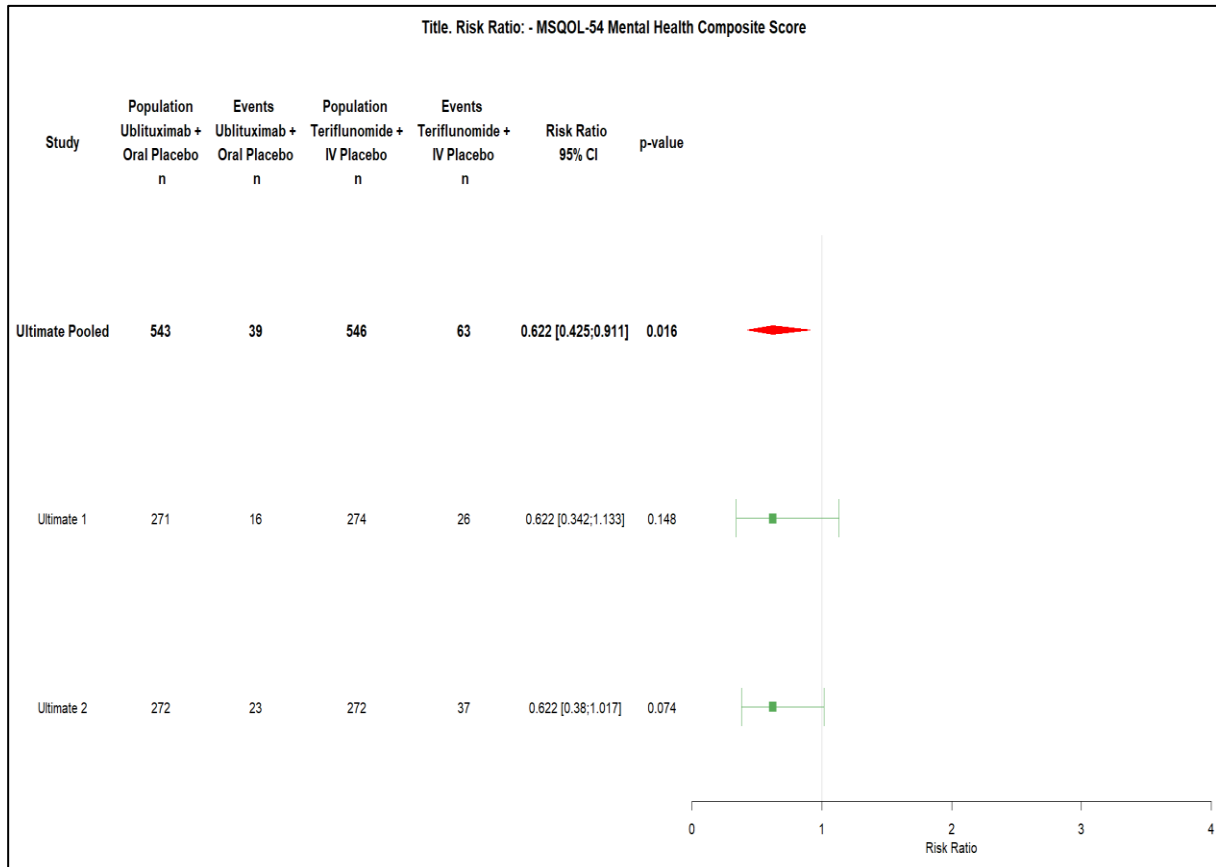


Abbildung 32: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung im MHCS* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

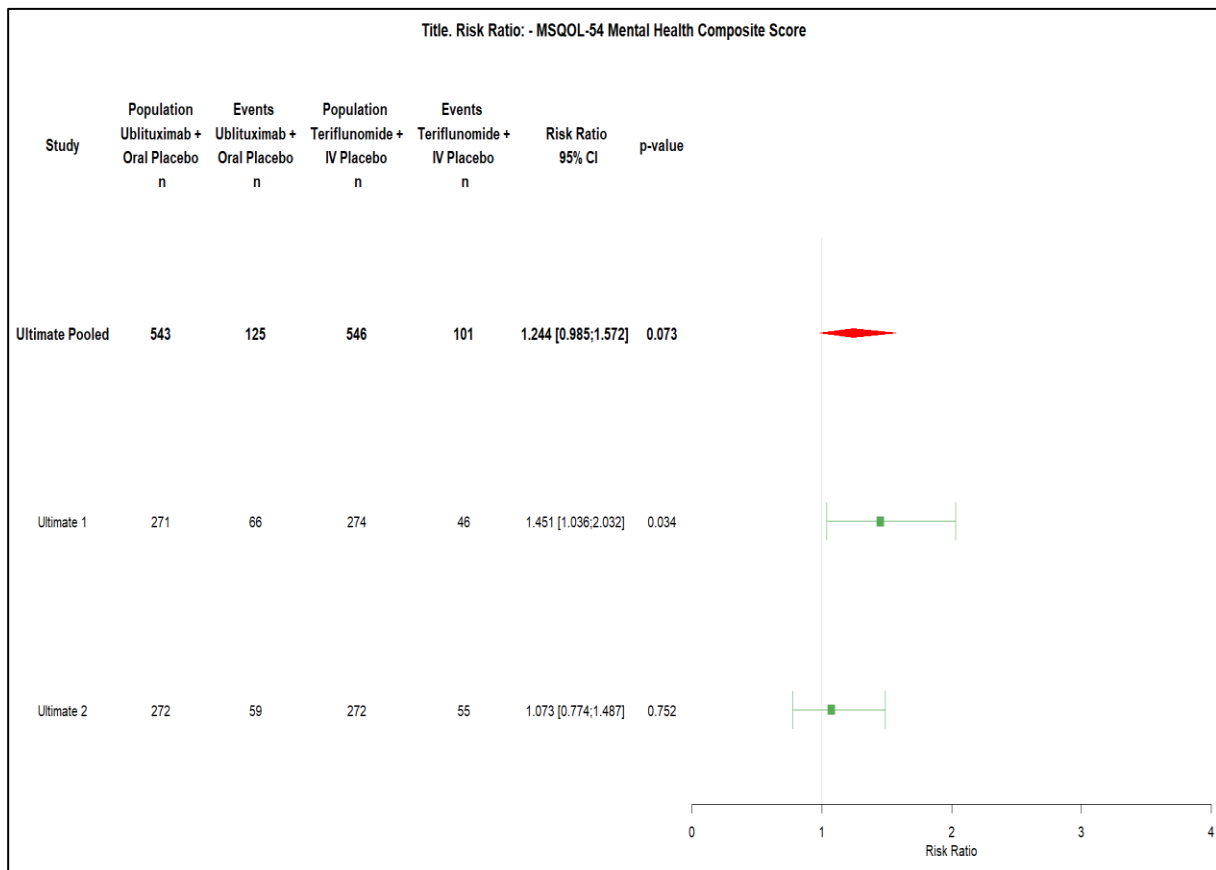


Abbildung 33: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung im MHCS* (*Responderanalysen*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

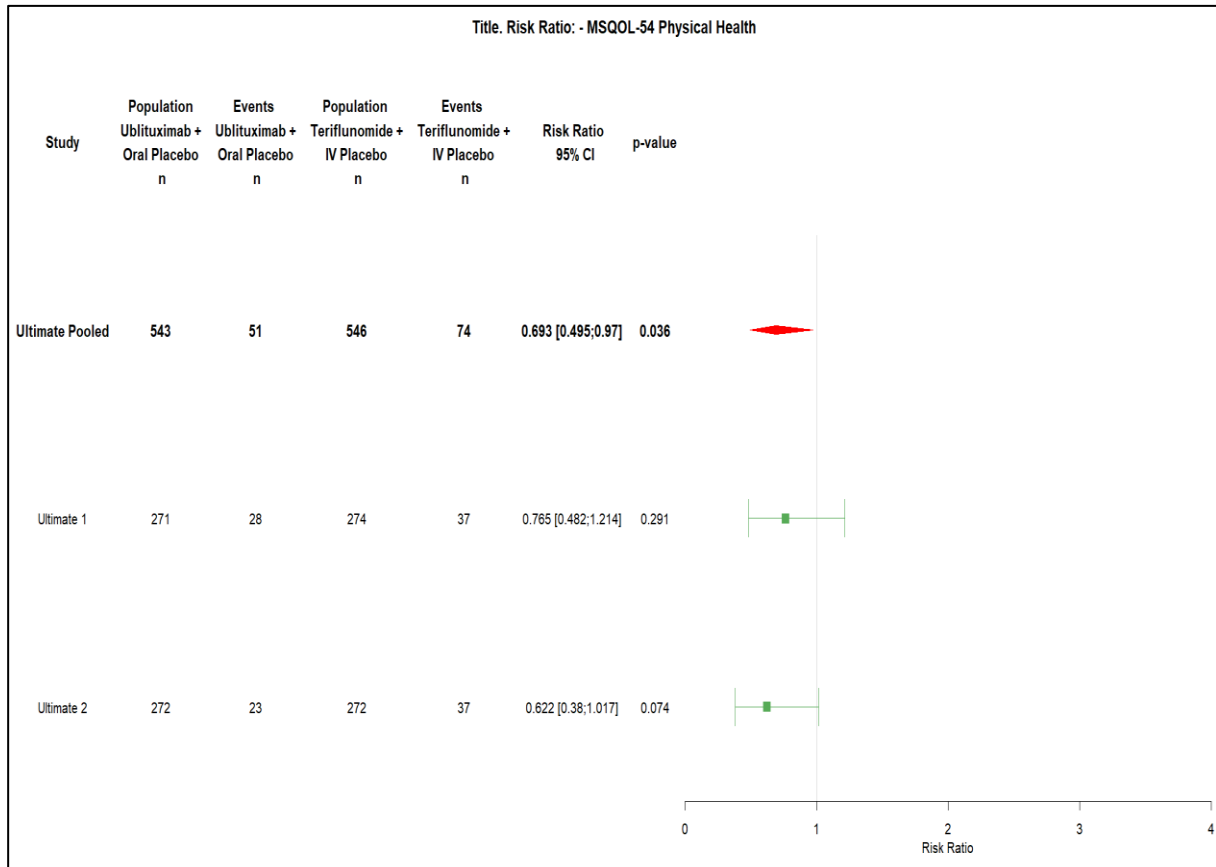


Abbildung 34: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Gesundheit (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

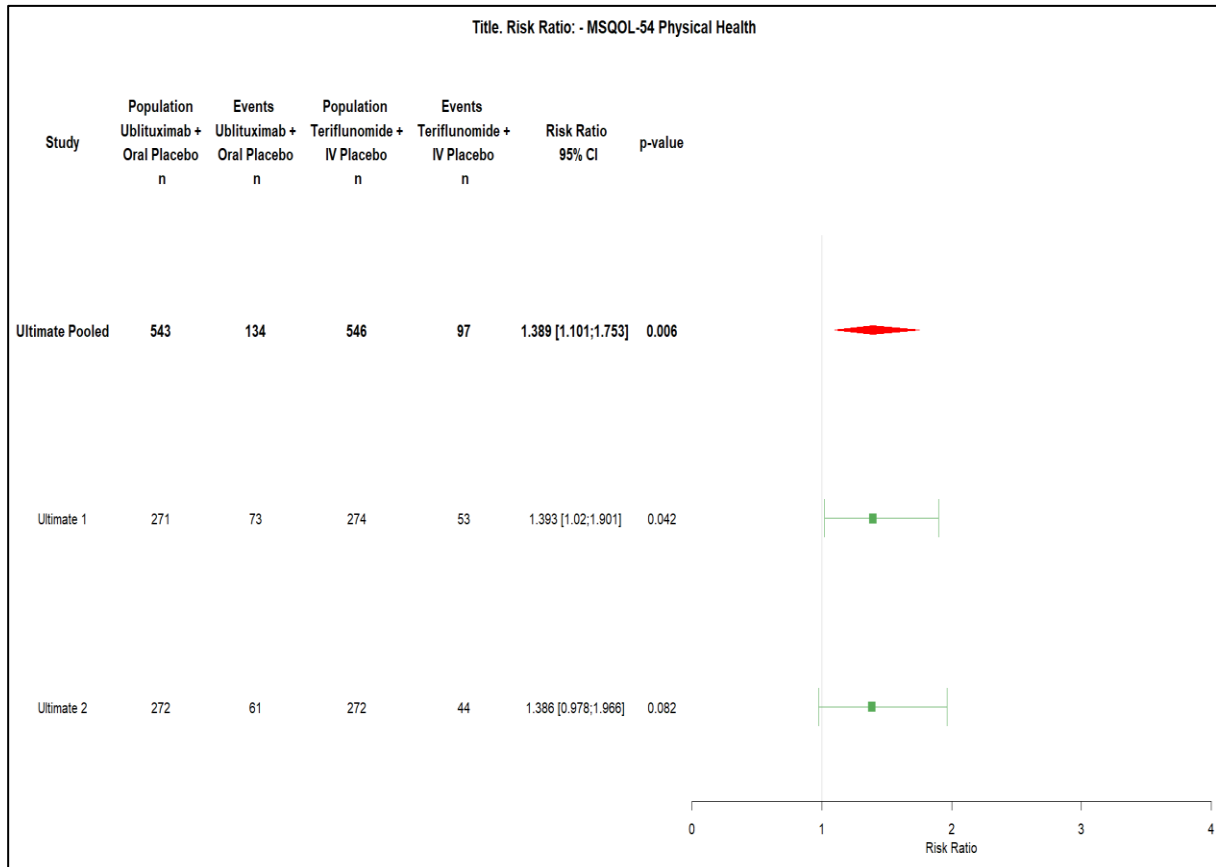


Abbildung 35: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Gesundheit (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

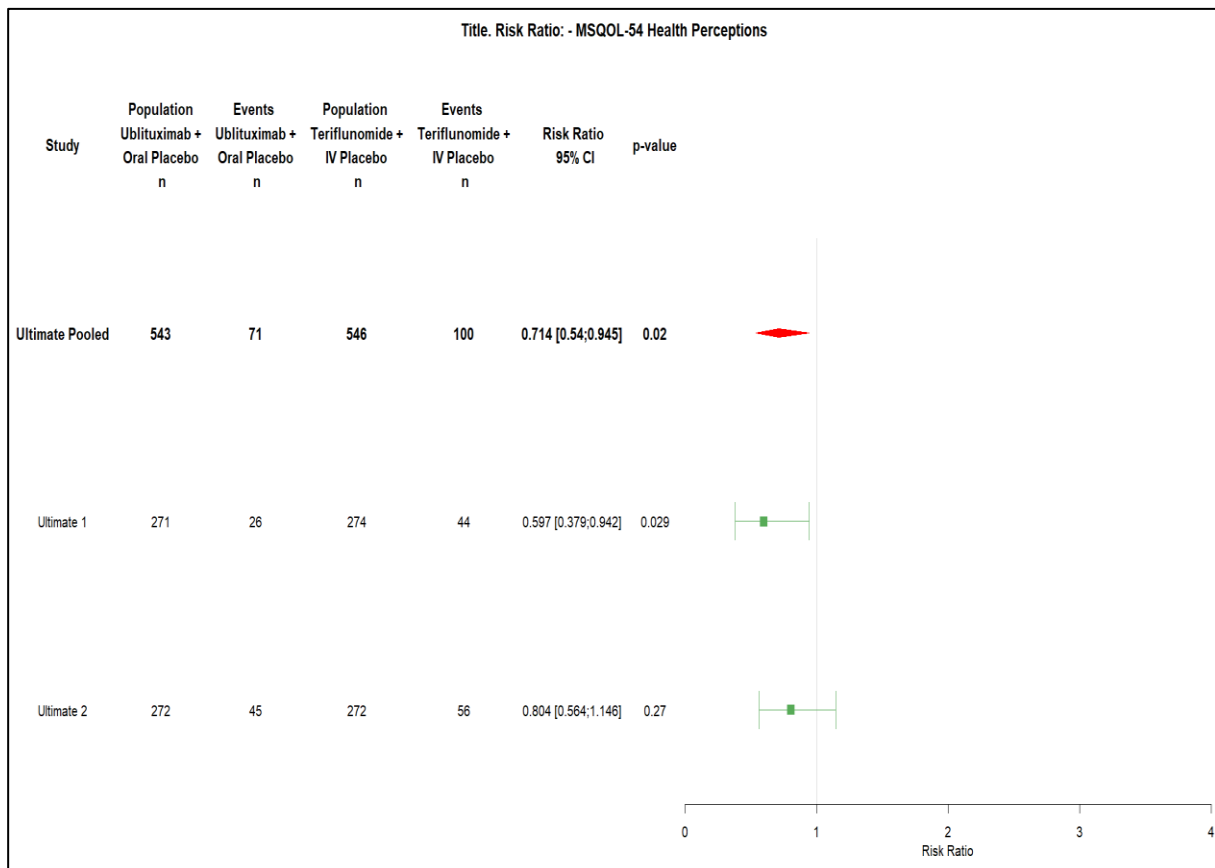


Abbildung 36: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

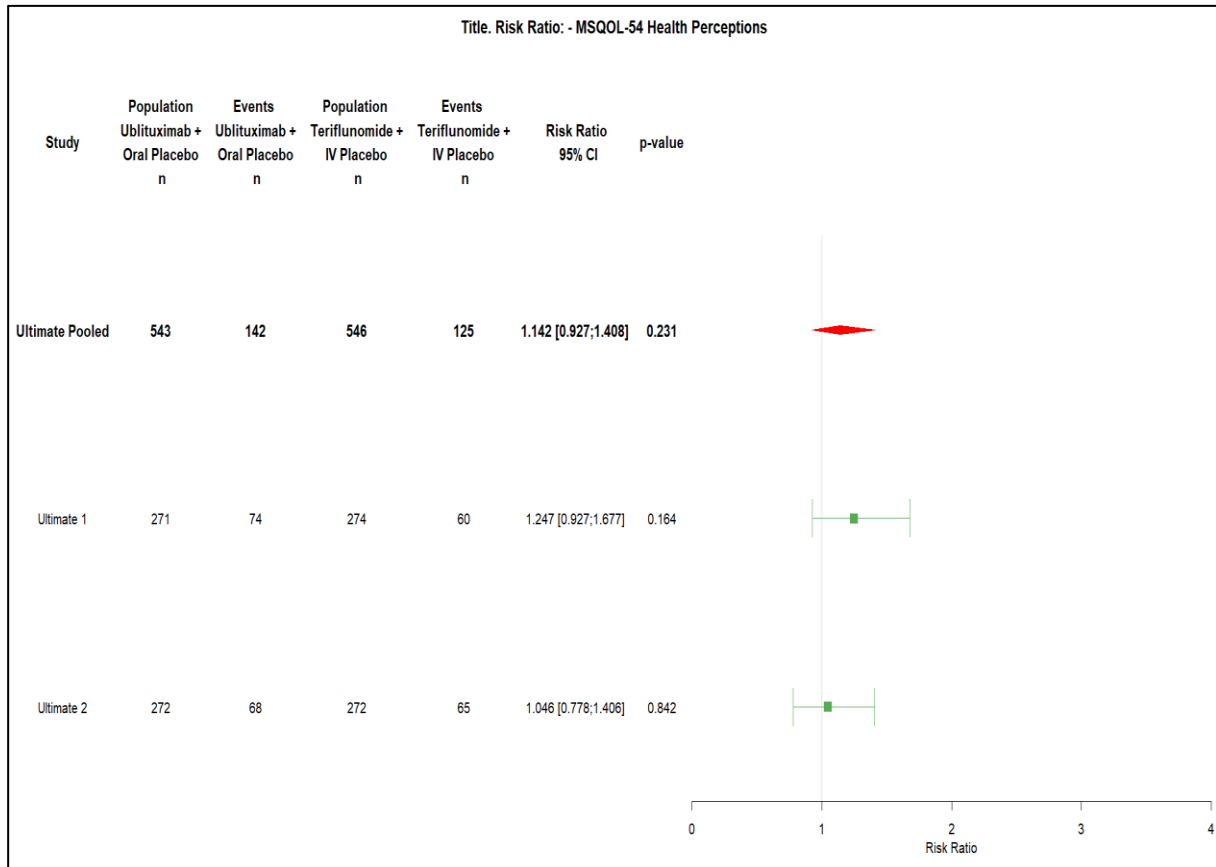


Abbildung 37: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

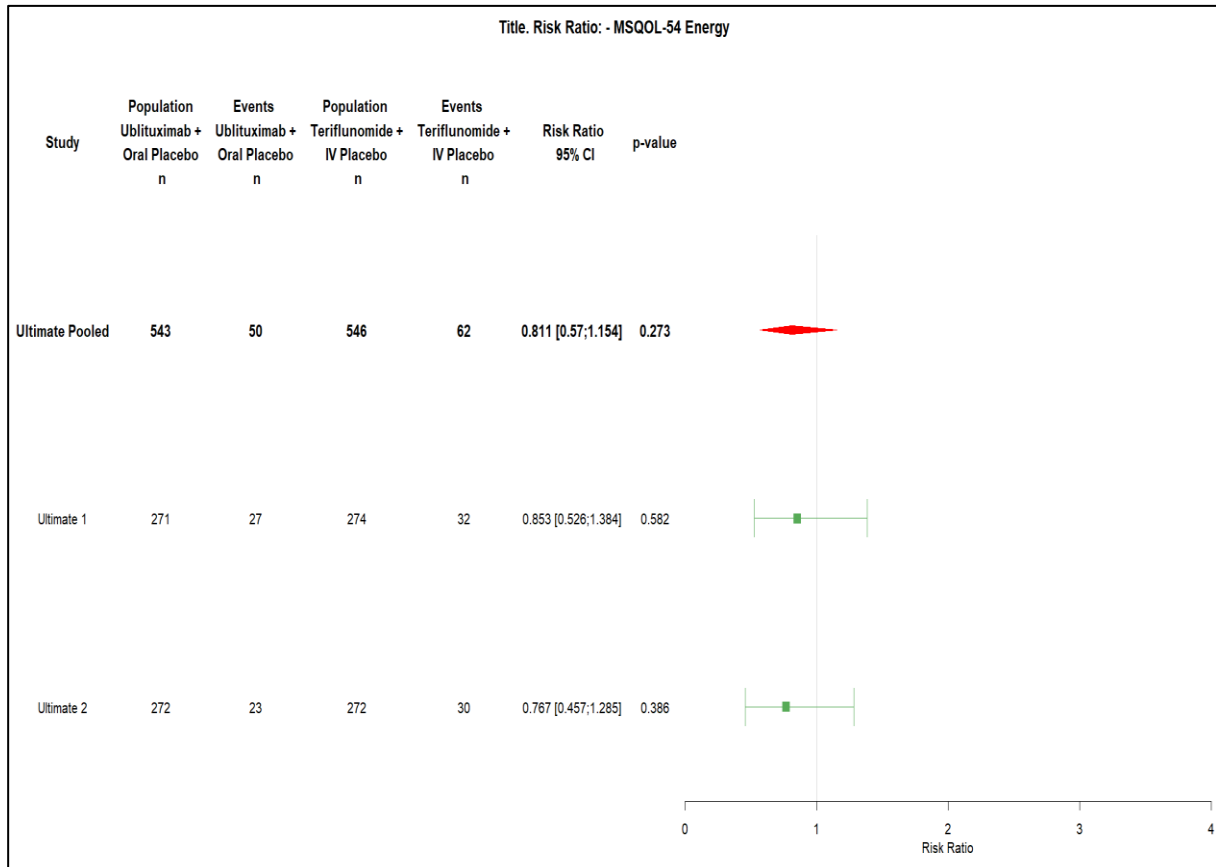


Abbildung 38: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung in der Subskala Energie (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

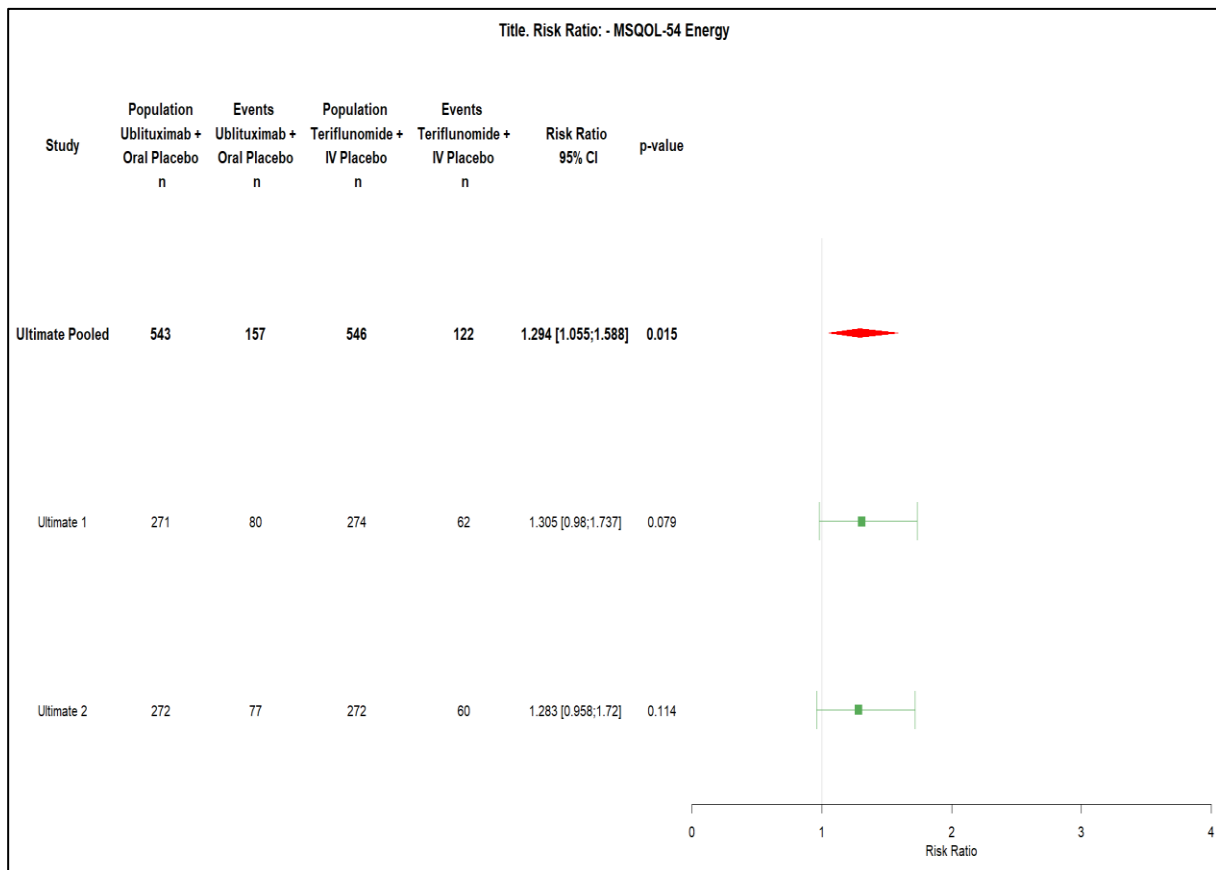


Abbildung 39: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Energie (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

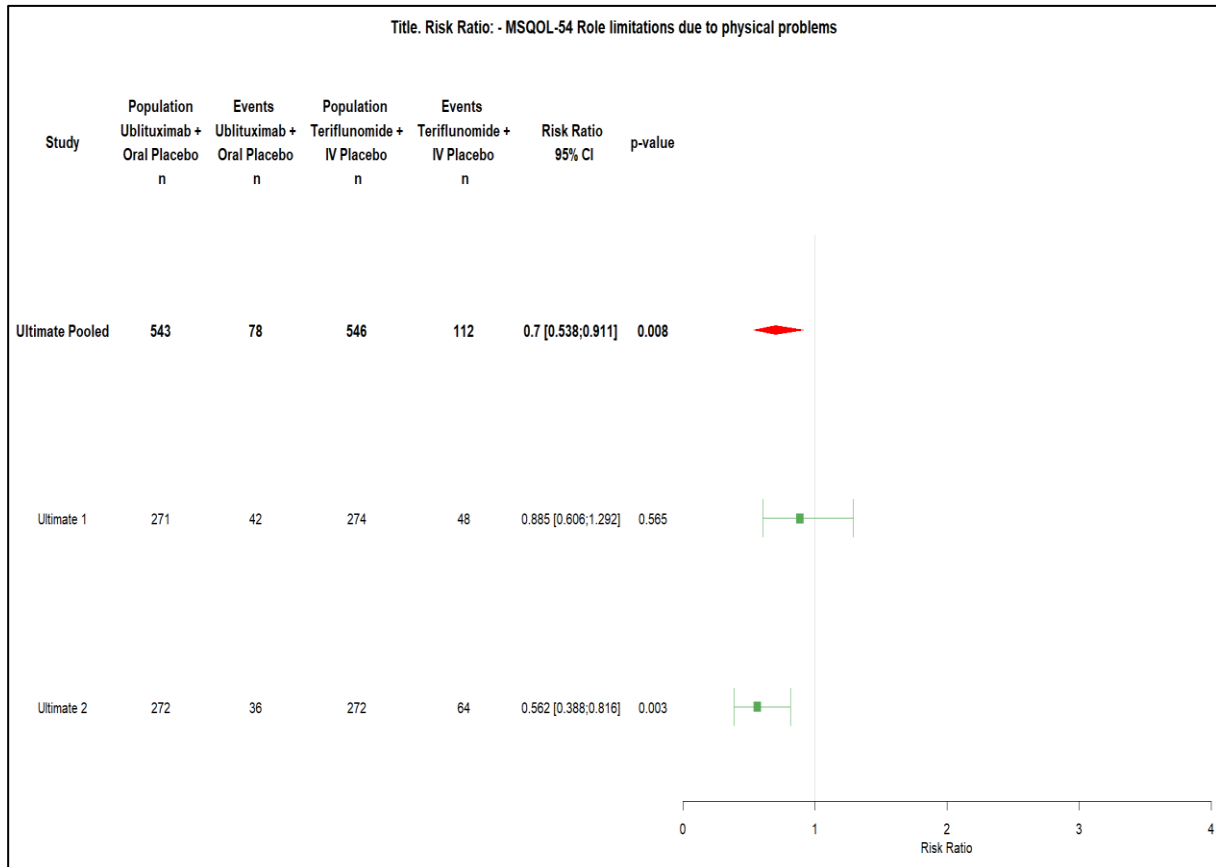


Abbildung 40: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

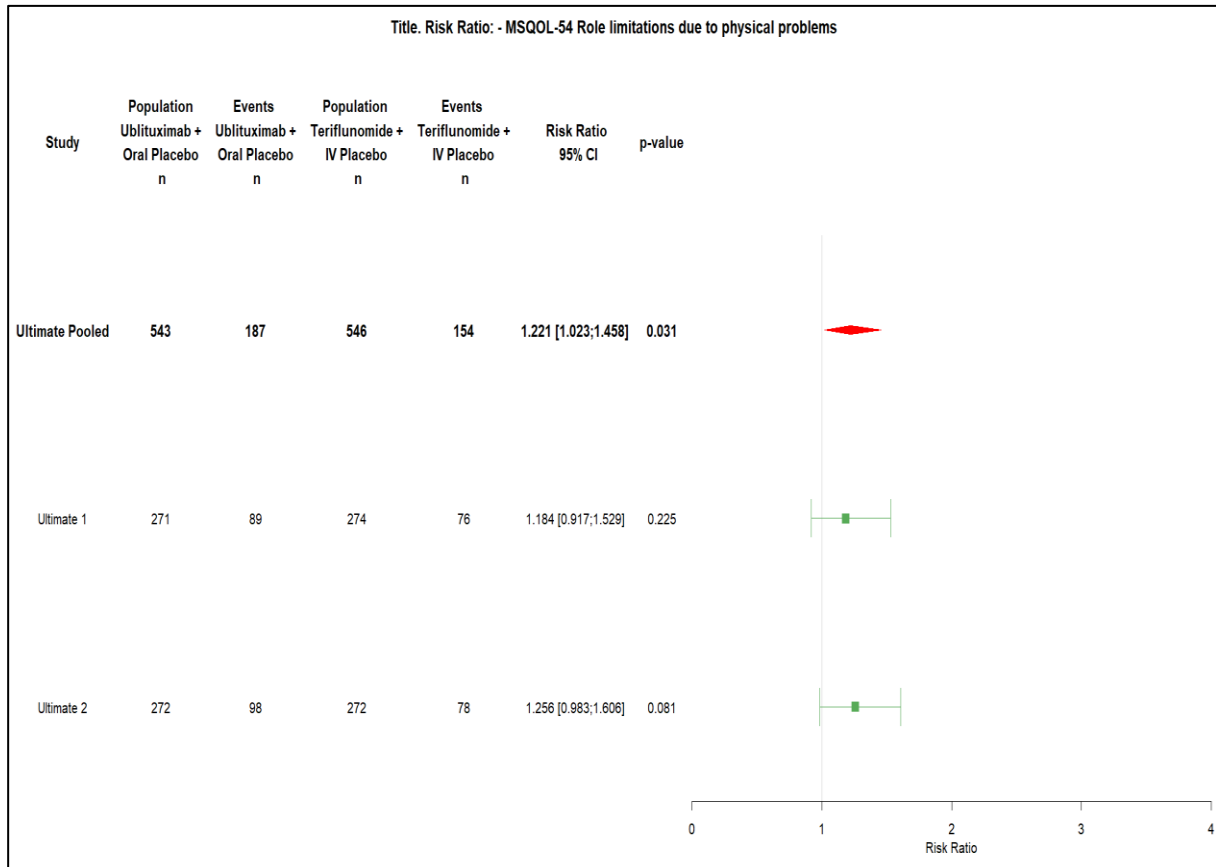


Abbildung 41: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

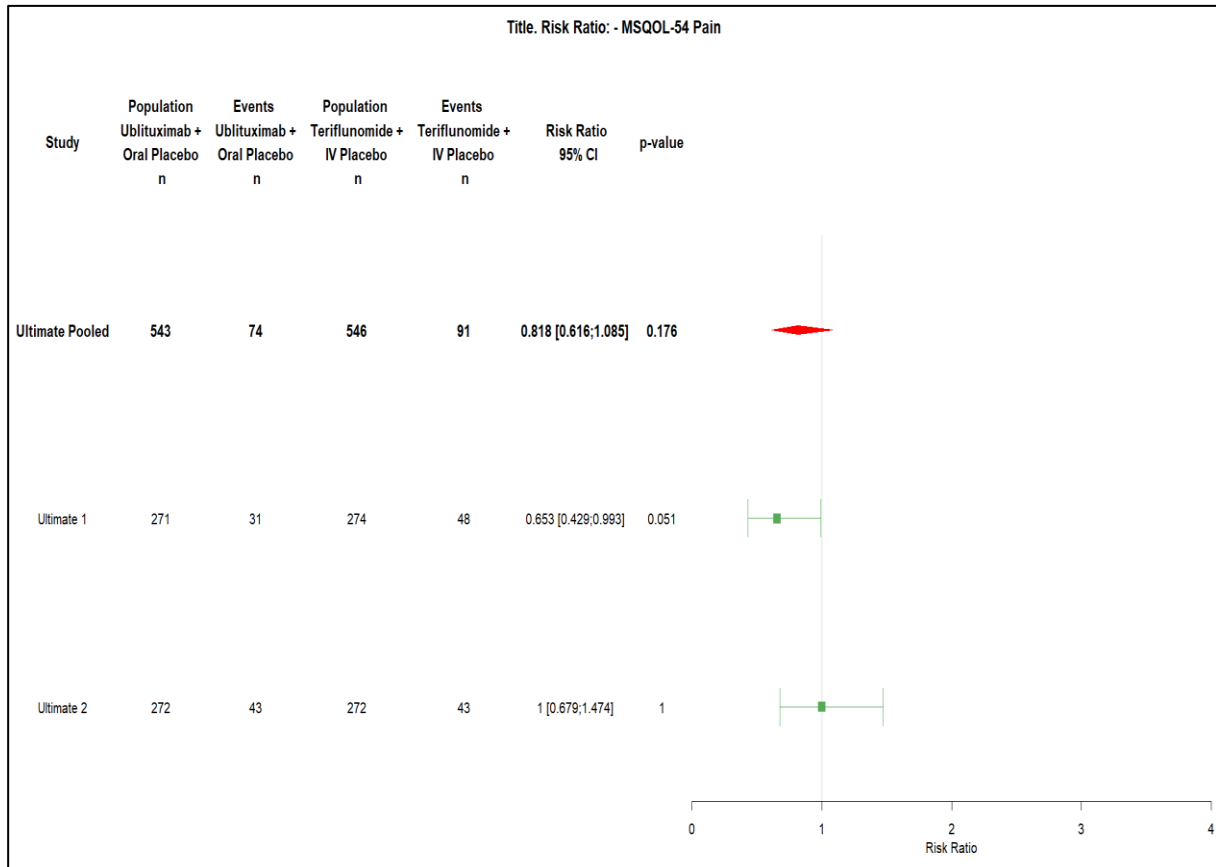


Abbildung 42: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung in der Subskala Schmerzen (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

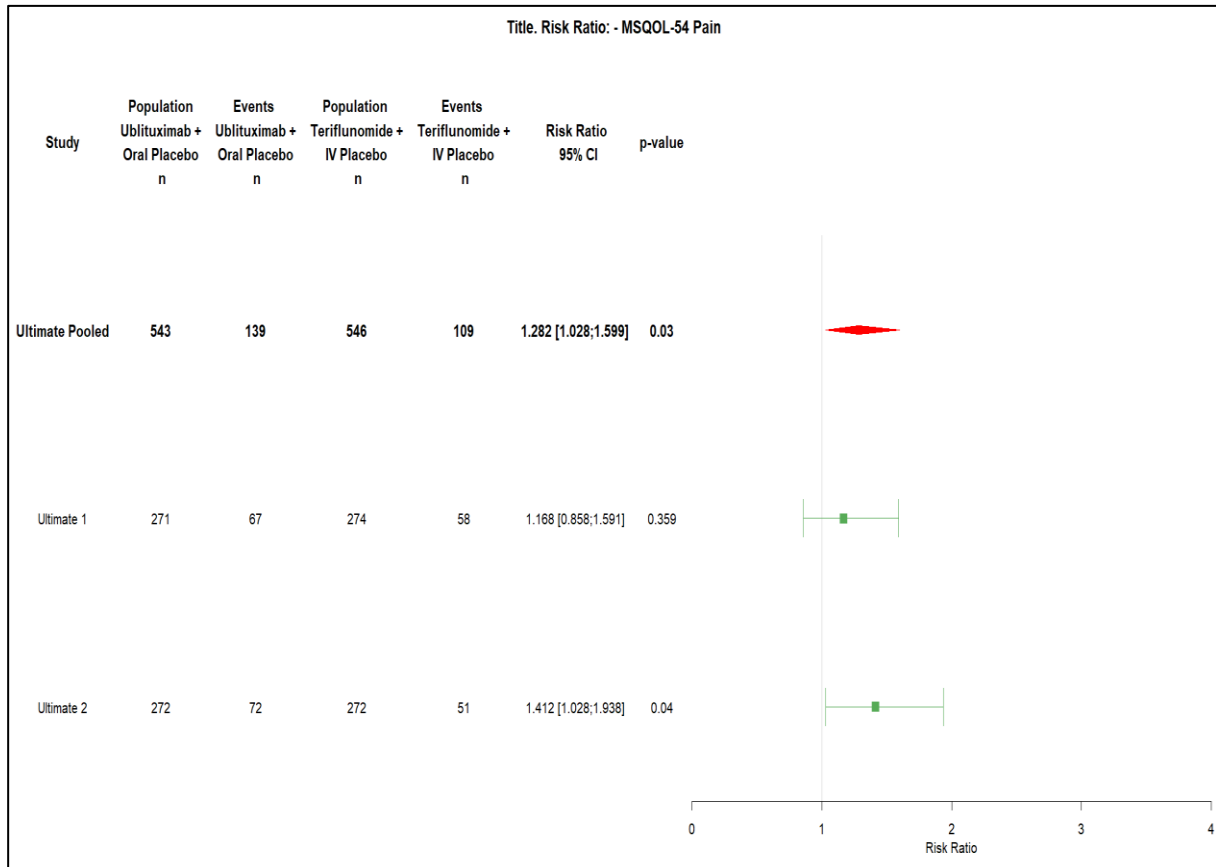


Abbildung 43: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Schmerzen (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

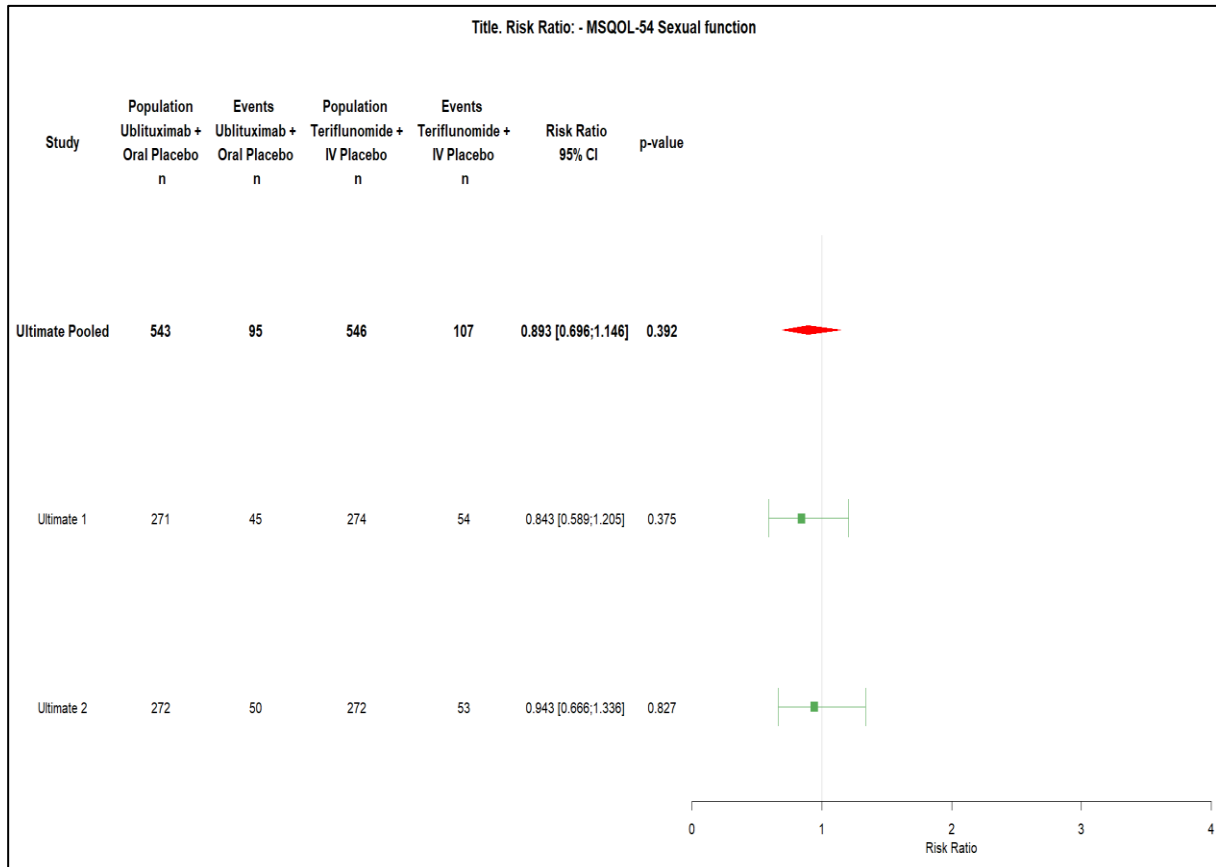


Abbildung 44: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung der sexuellen Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

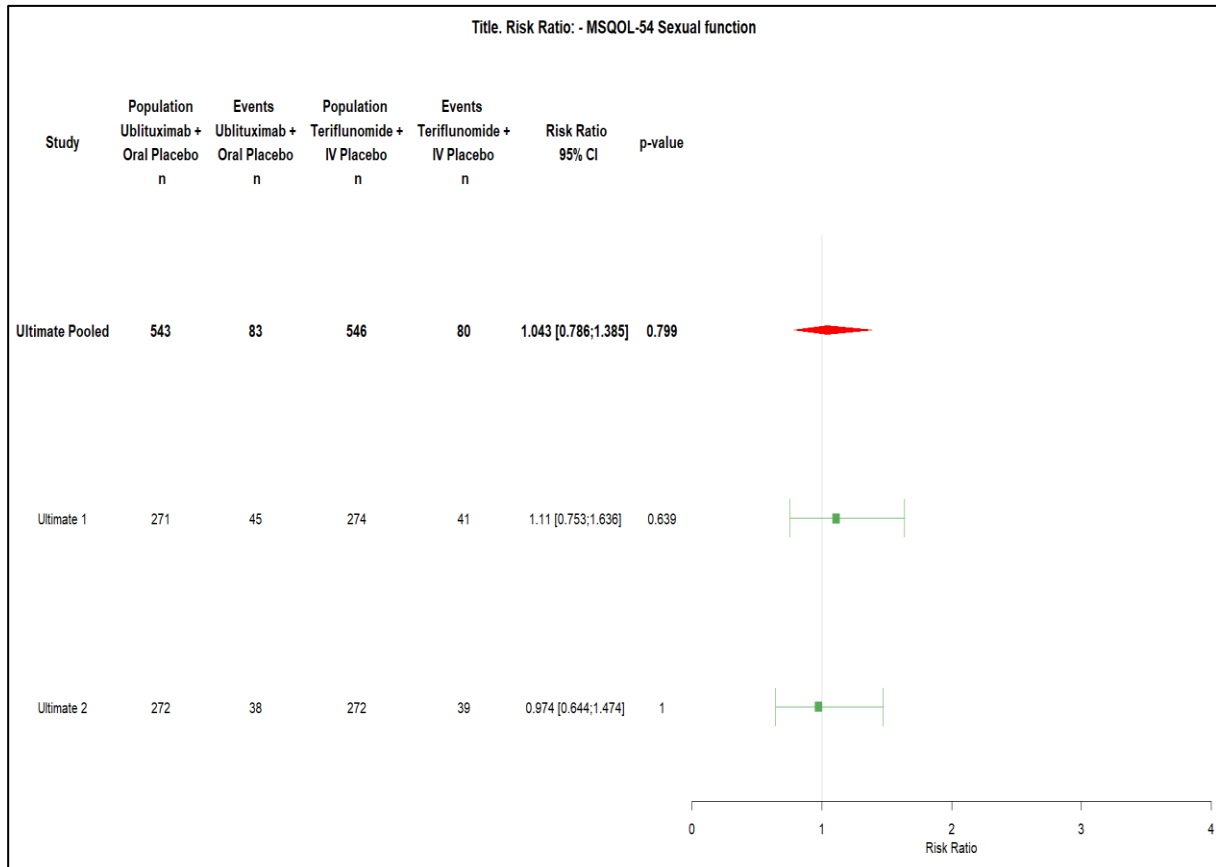


Abbildung 45: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung der sexuellen Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

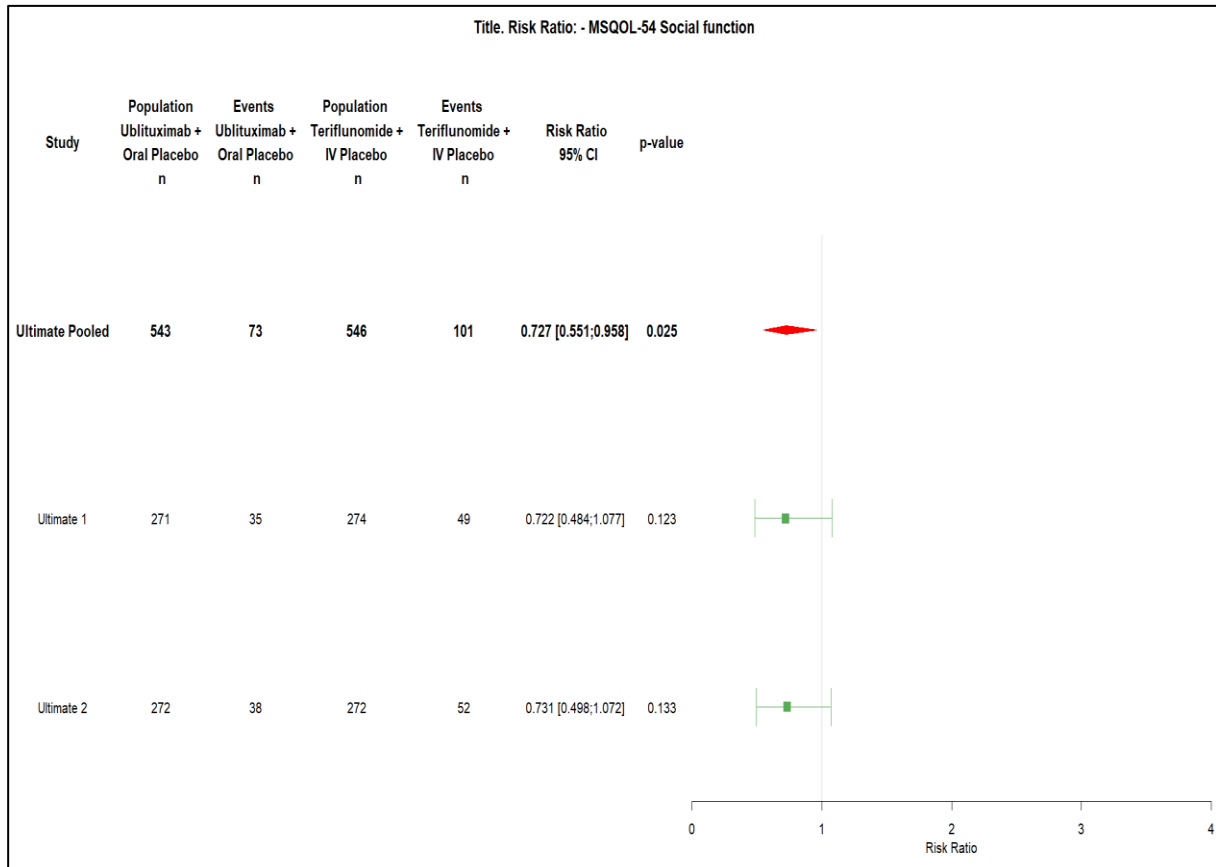


Abbildung 46: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung der sozialen Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

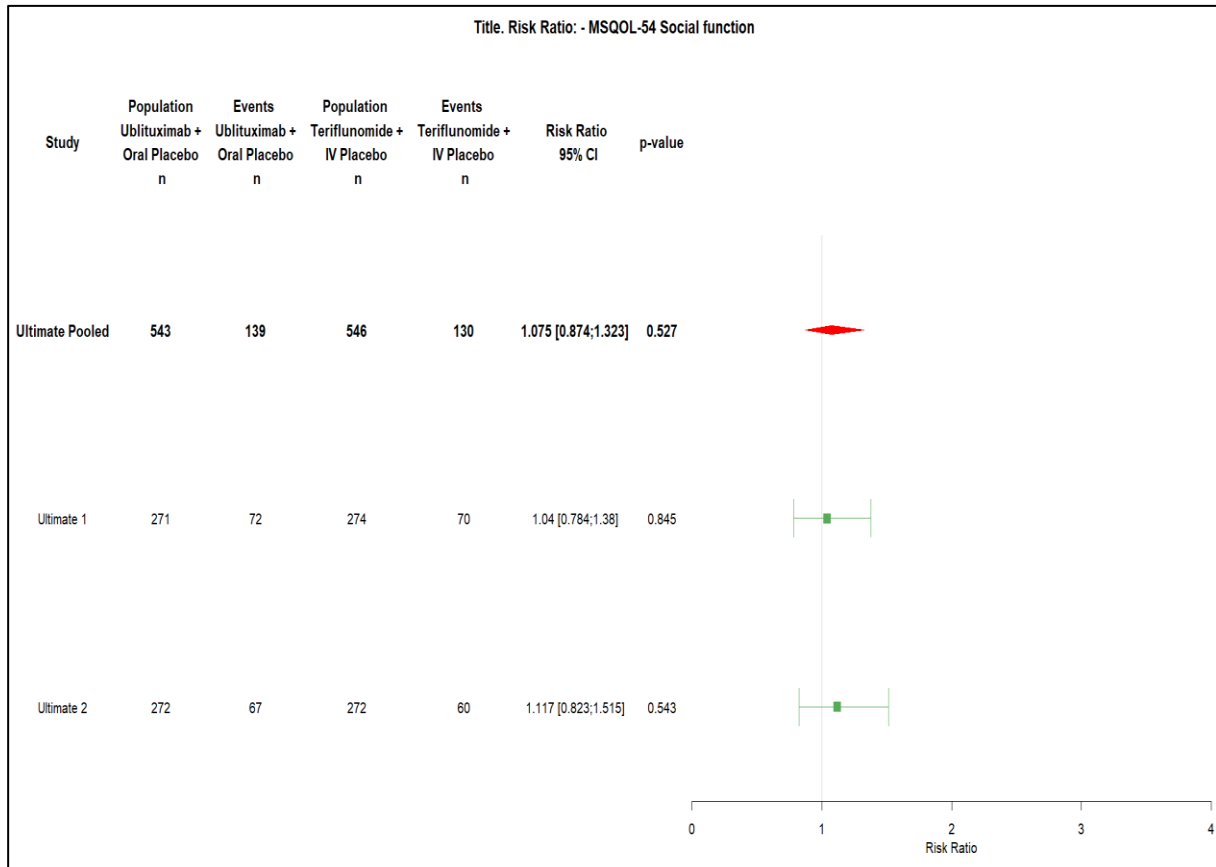


Abbildung 47: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung der sozialen Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

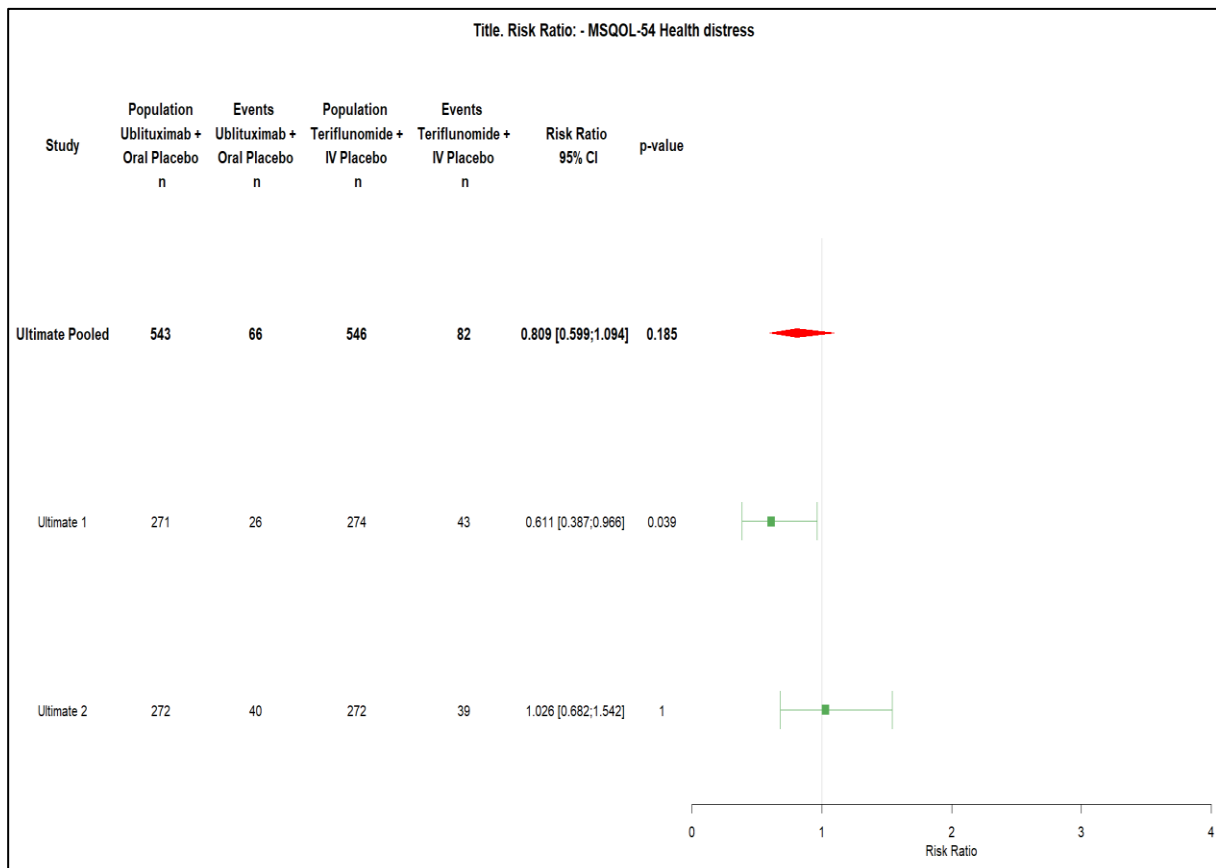


Abbildung 48: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

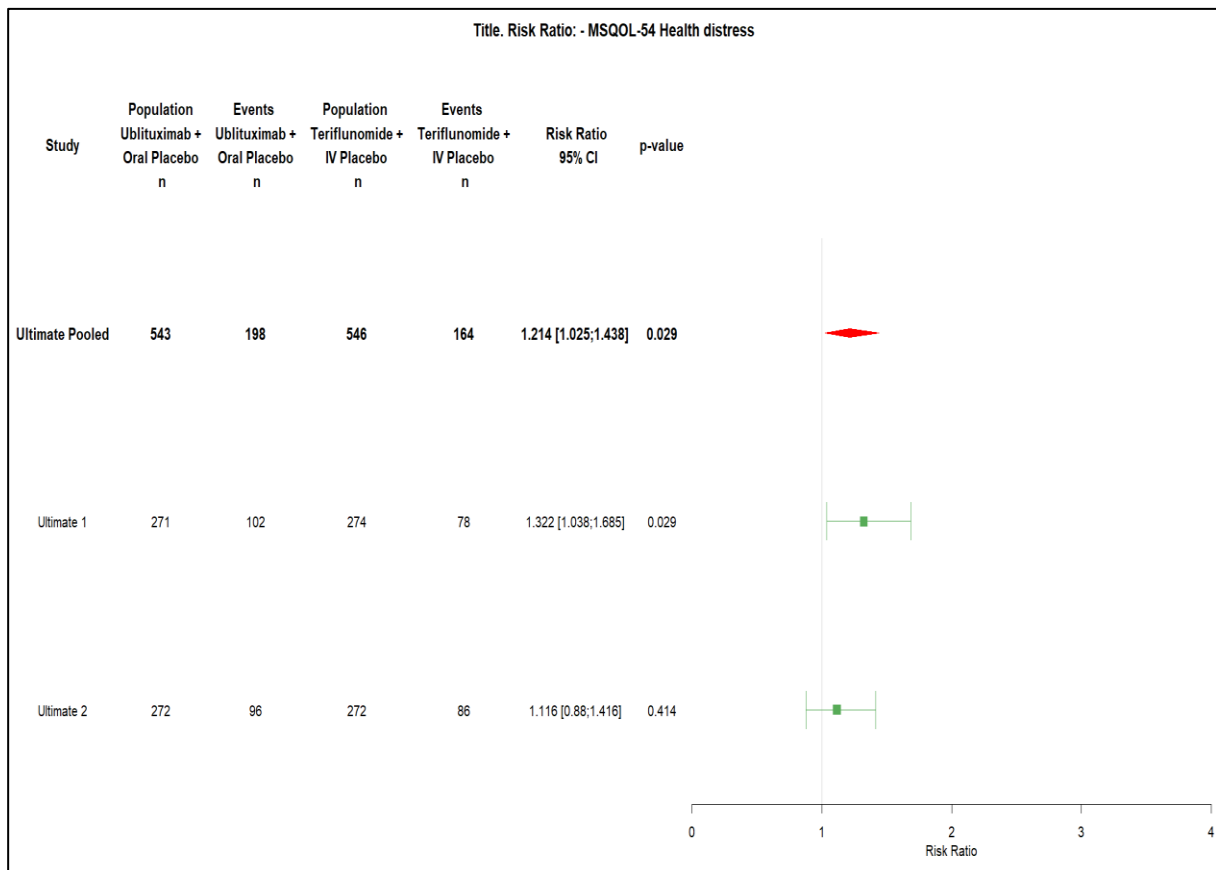


Abbildung 49: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

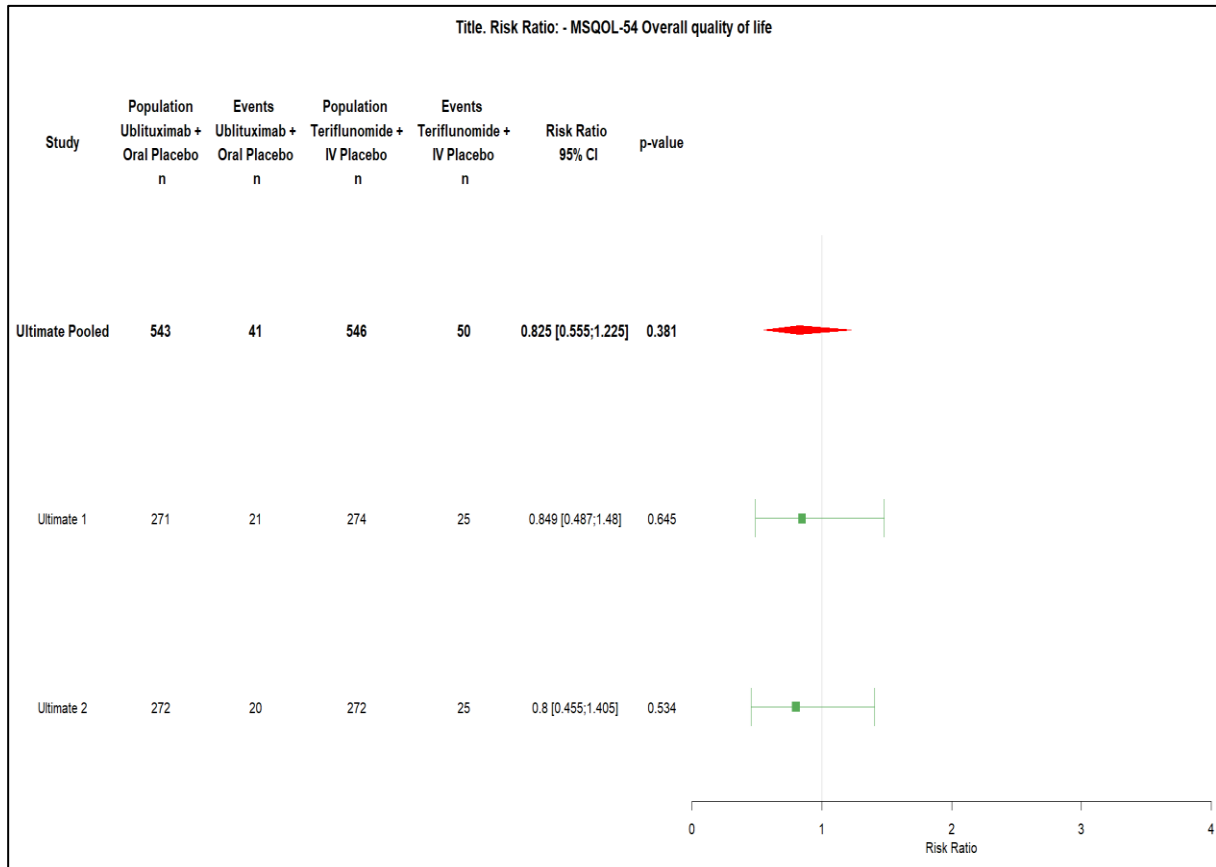


Abbildung 50: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54* – Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität (Responderanalysen) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

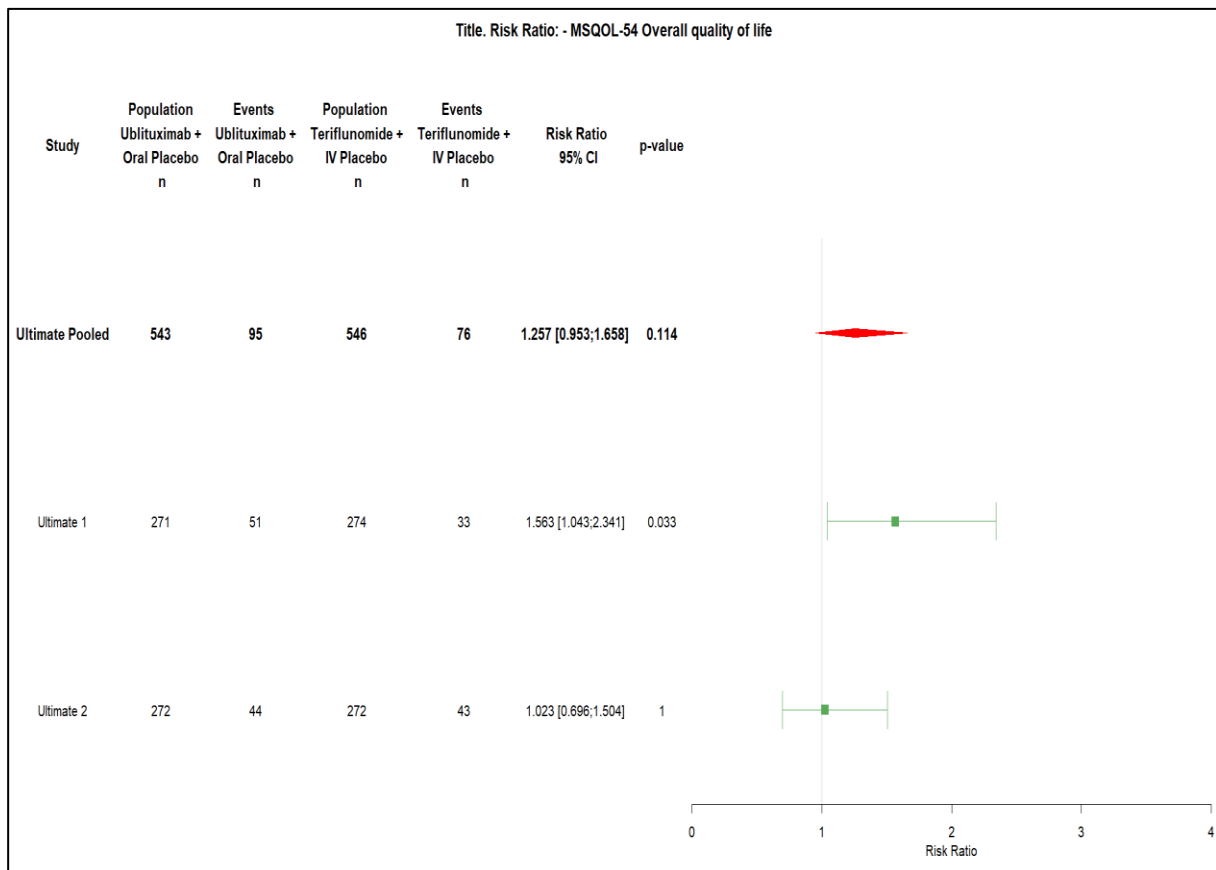


Abbildung 51: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54* – Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität (Responderanalysen) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

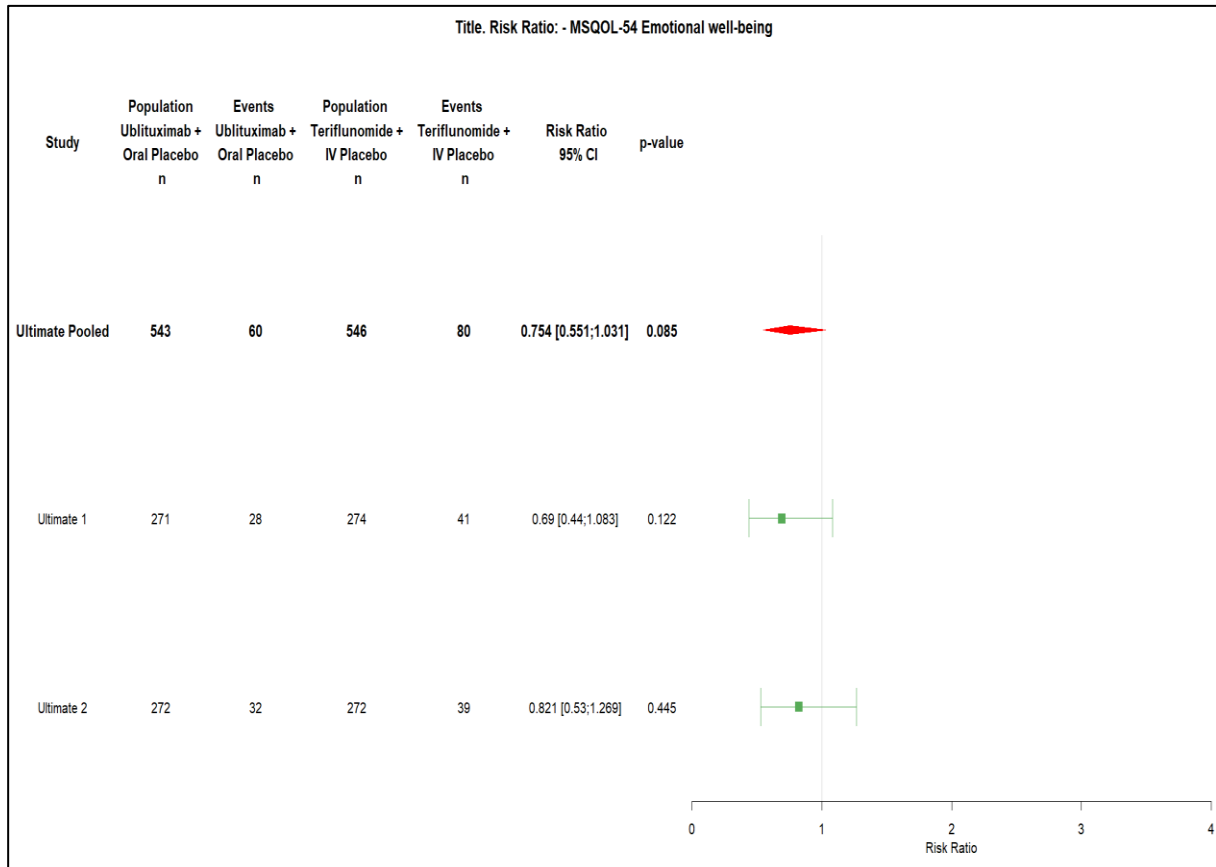


Abbildung 52: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

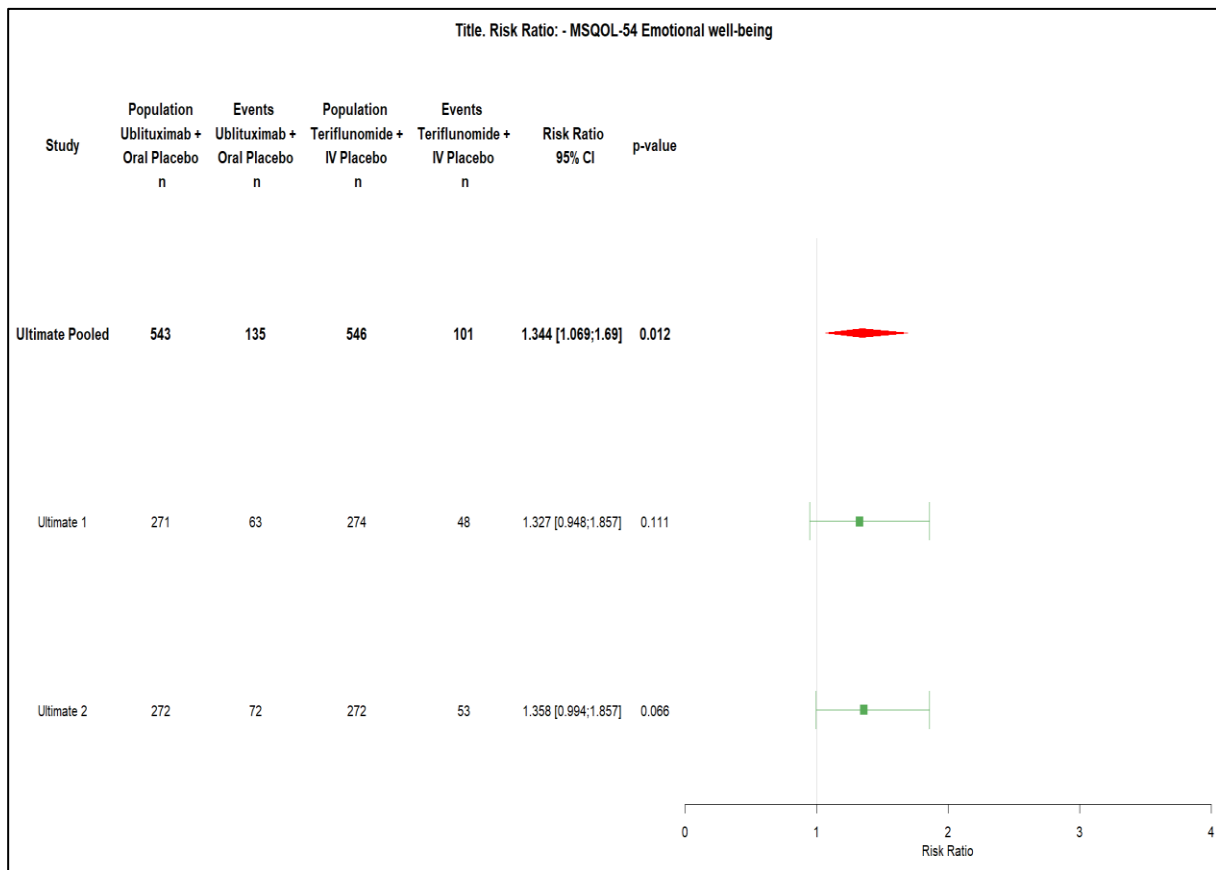


Abbildung 53: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

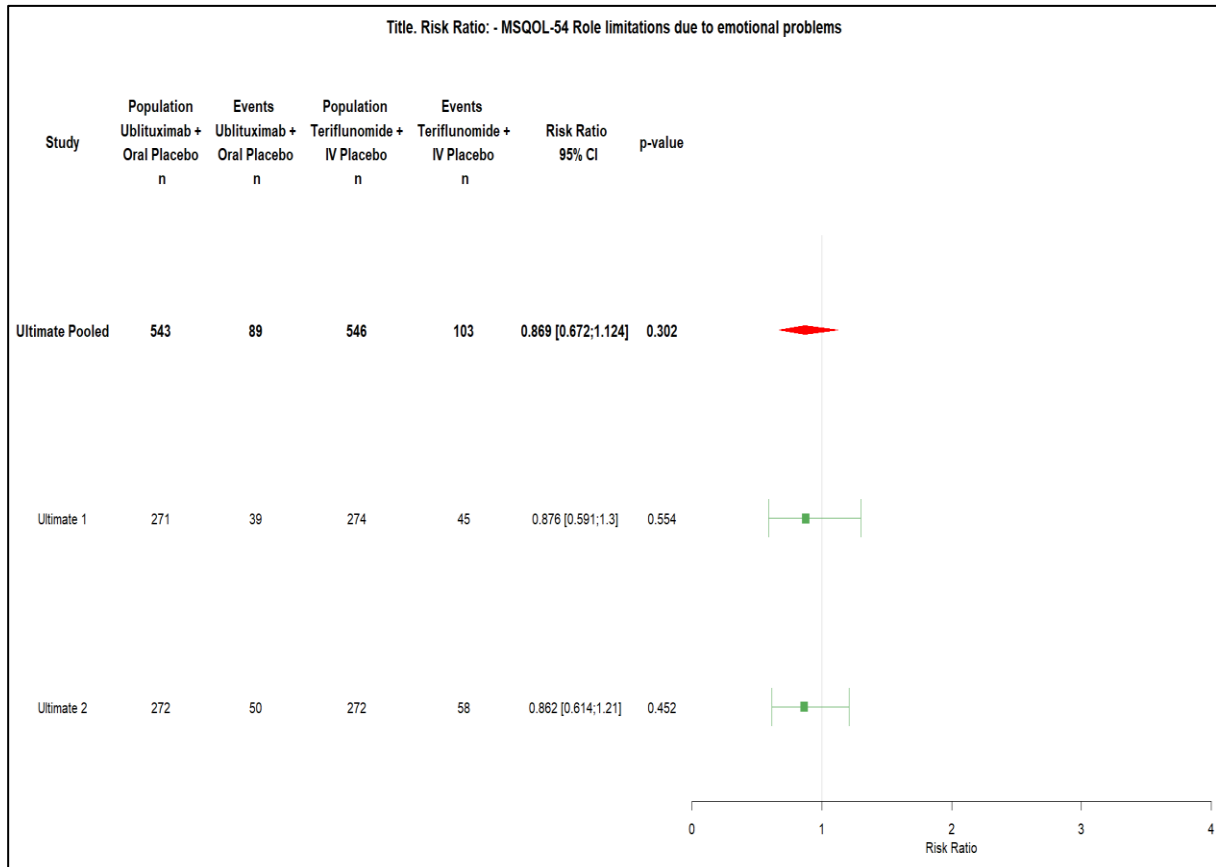


Abbildung 54: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

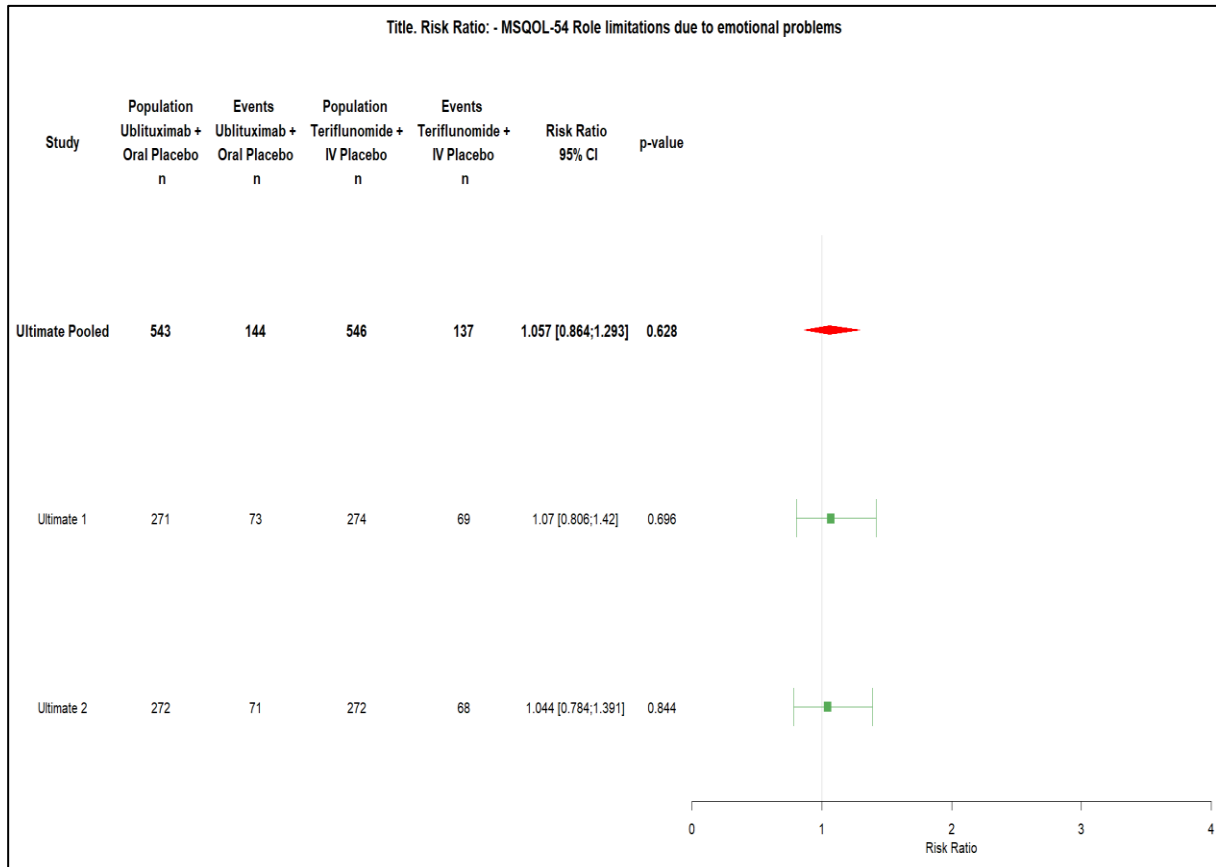


Abbildung 55: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

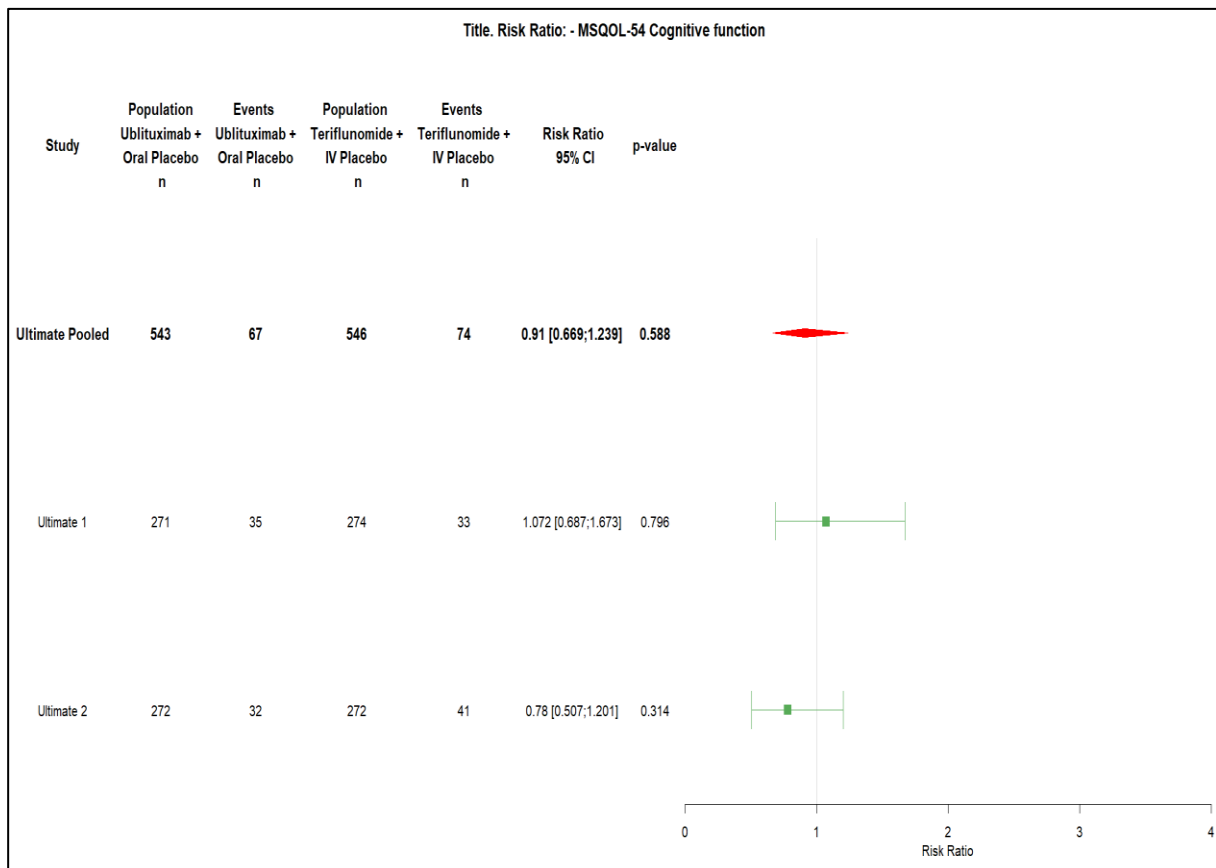


Abbildung 56: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung der kognitiven Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

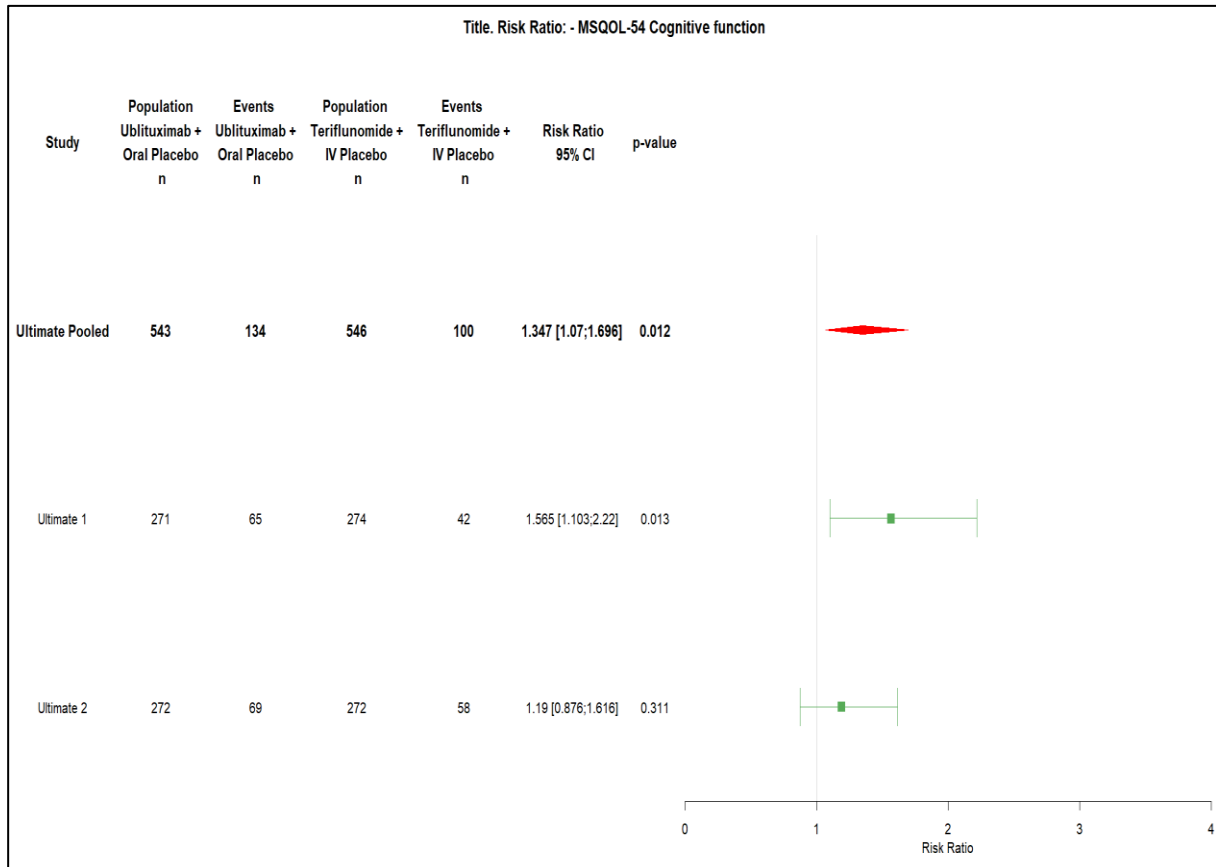


Abbildung 57: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung der kognitiven Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

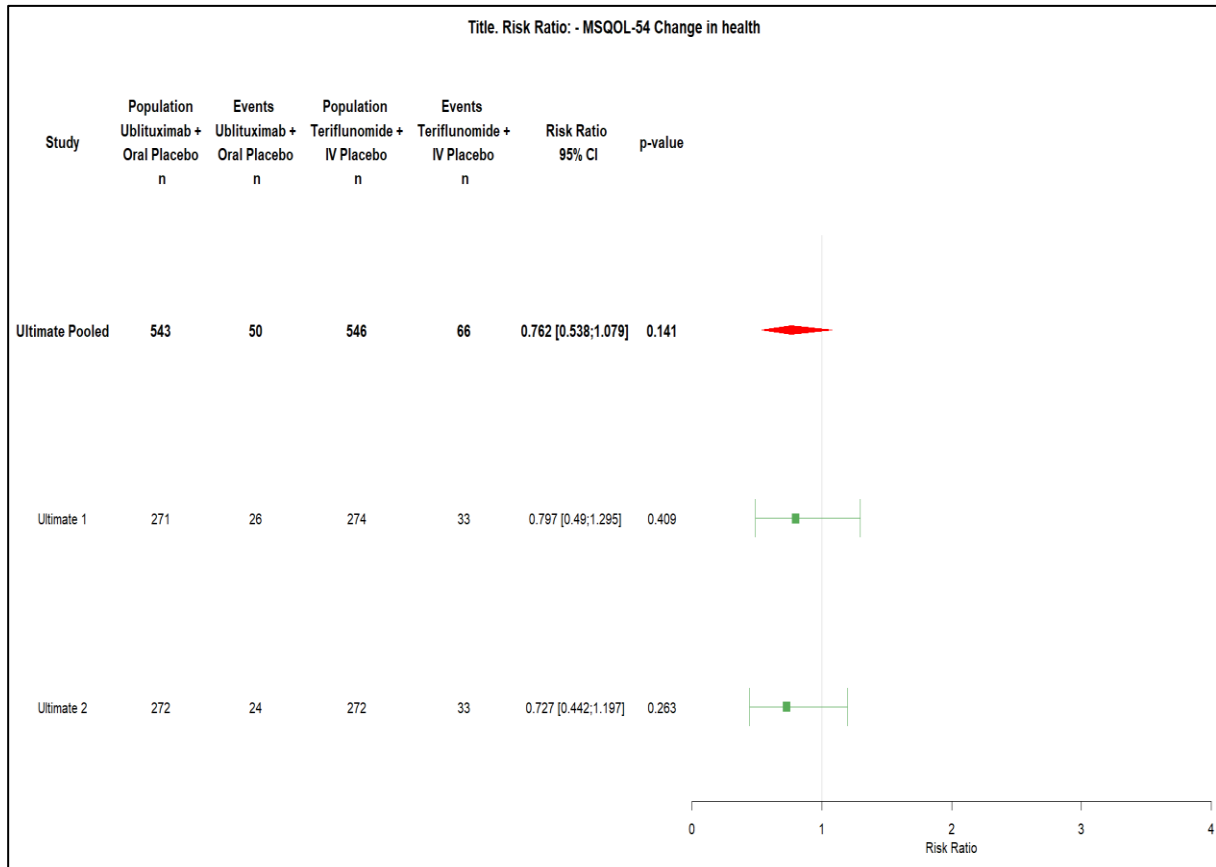


Abbildung 58: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

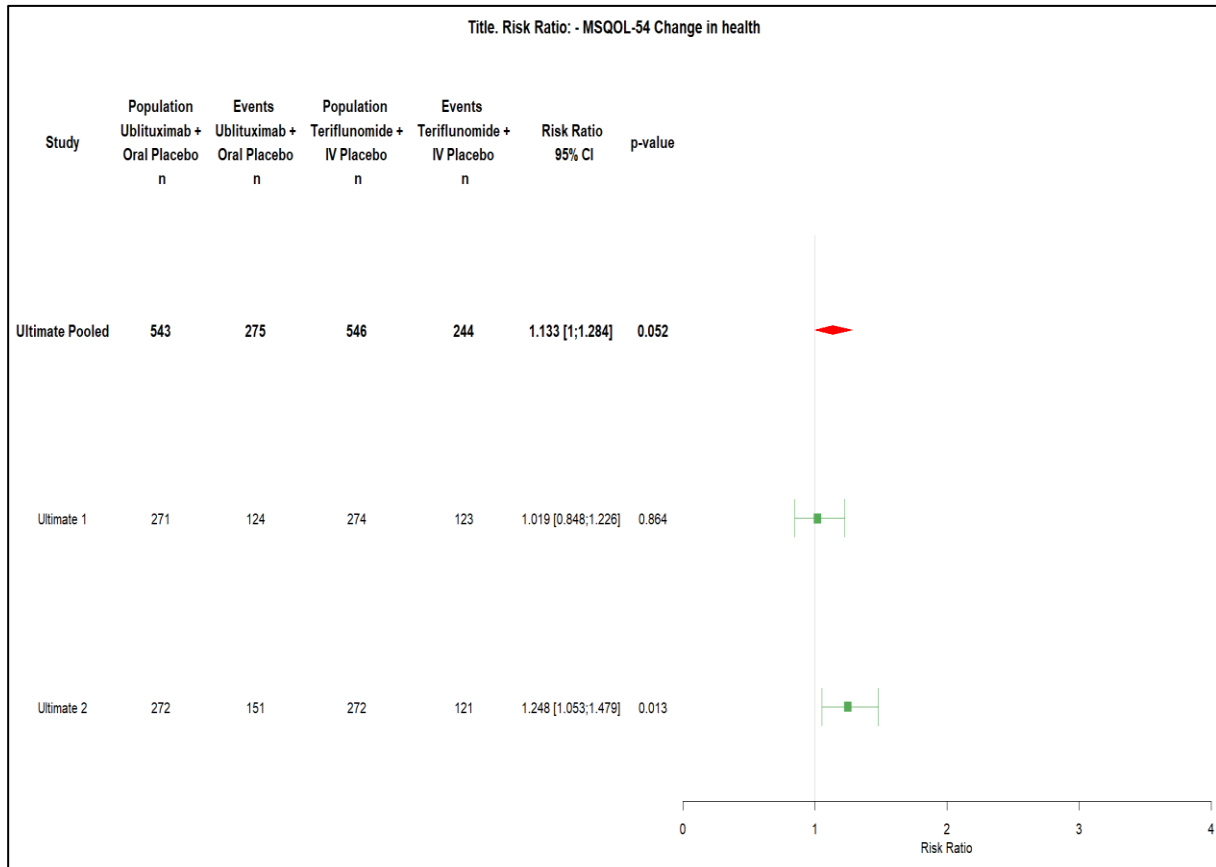


Abbildung 59: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

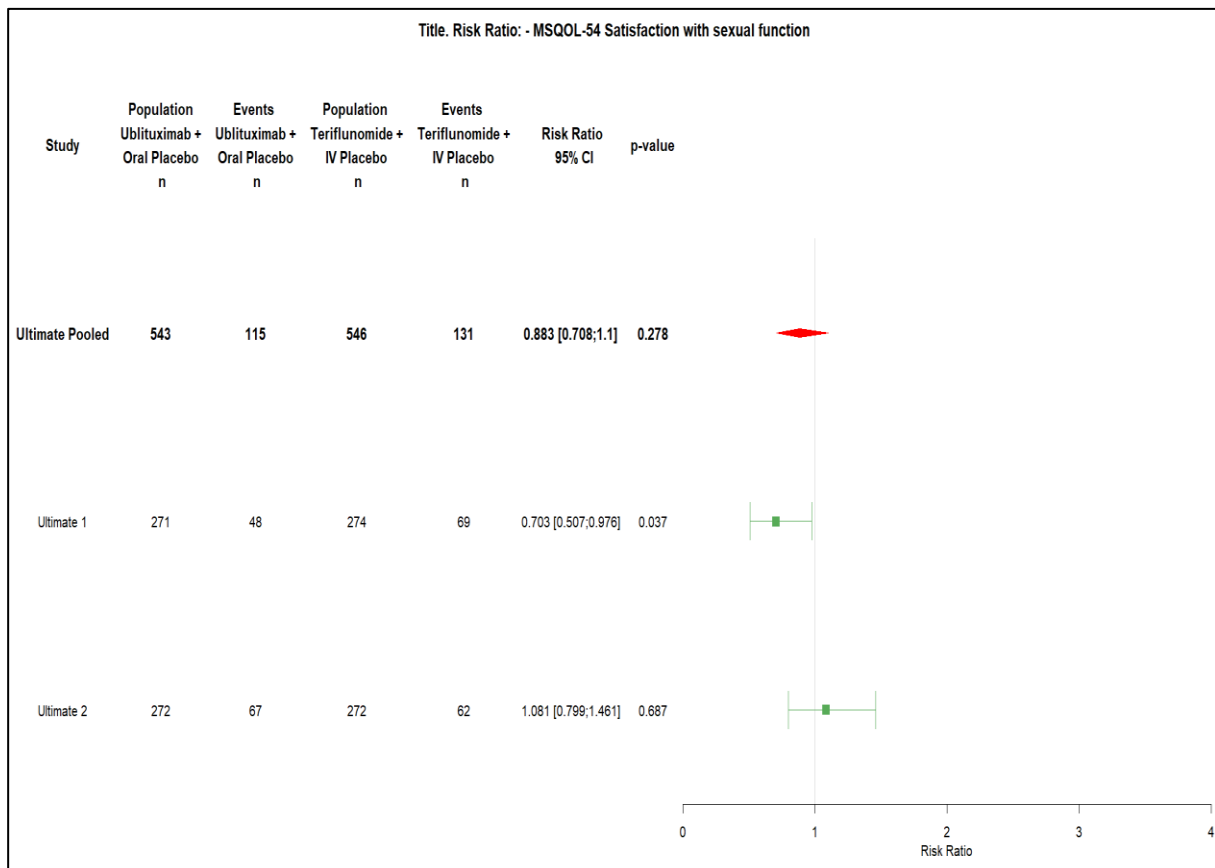


Abbildung 60: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

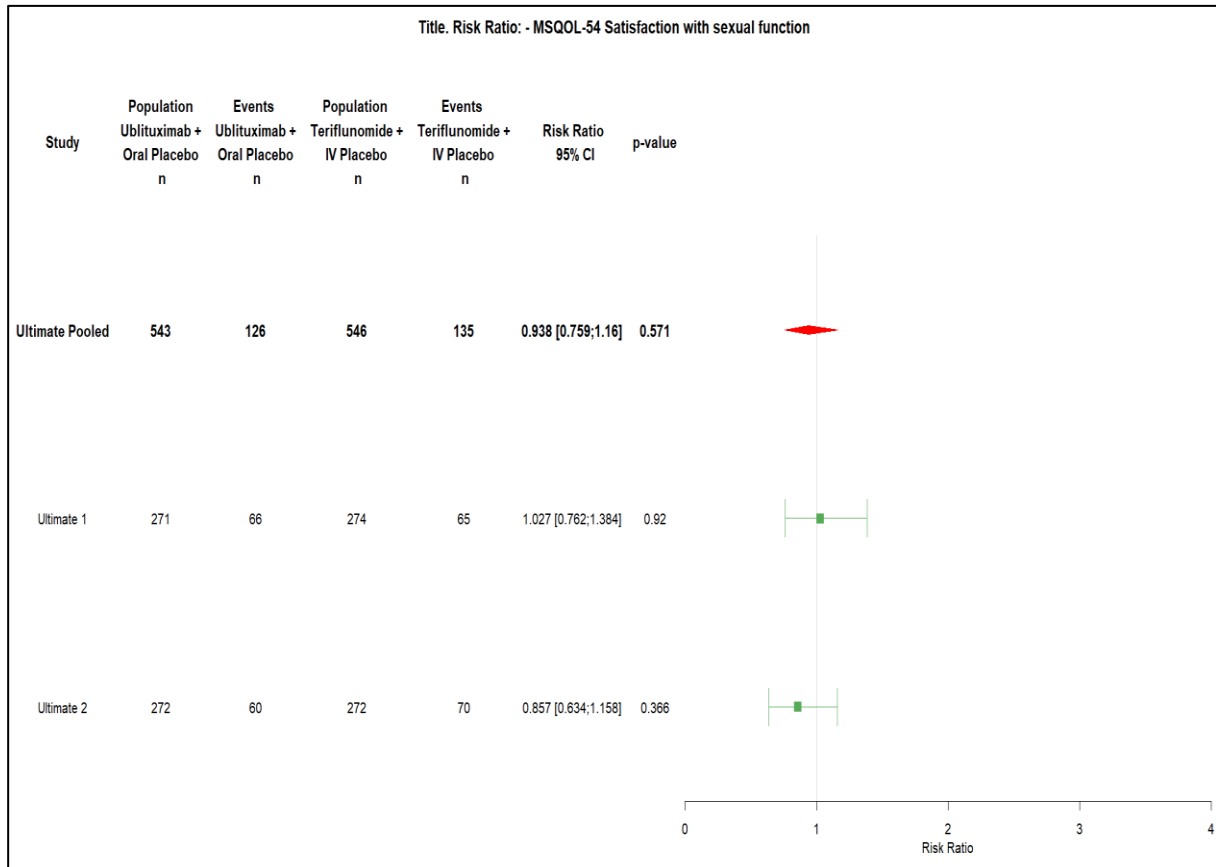


Abbildung 61: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *MSQoL-54 – Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Responderanalysen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalysen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I und II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
PHCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	530/543	97,61	529/546	96,89	530/543	97,61	529/546	96,89
Rücklaufquote Abbruchvisite	31/33	93,94	38/39	97,44	31/543	5,71	38/546	6,96
Rücklaufquote Woche 24	510/531	96,05	506/529	95,65	510/543	93,92	506/546	92,67
Rücklaufquote Woche 48	500/520	96,15	486/511	95,11	500/543	92,08	486/546	89,01
Rücklaufquote Woche 96	479/494	96,96	468/489	95,71	479/543	88,21	468/546	85,71

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
MHCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	545/546	99,82	542/543	99,82	545/546	99,82
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	527/529	99,62	528/543	97,24	527/546	96,52
Rücklaufquote Woche 48	517/520	99,42	505/511	98,83	517/543	95,21	505/546	92,49
Rücklaufquote Woche 96	492/494	99,60	486/489	99,39	492/543	90,61	486/546	89,01
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	530/531	99,81	529/529	100,00	530/543	97,61	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	543/543	100,00	546/546	100,00	543/543	100,00	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	531/531	100,00	529/529	100,00	531/543	97,79	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	520/520	100,00	511/511	100,00	520/543	95,76	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	494/494	100,00	489/489	100,00	494/543	90,98	489/546	89,56
Energie (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	528/529	99,81	528/543	97,24	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	529/529	100,00	528/543	97,24	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	510/511	99,80	519/543	95,58	510/546	93,41
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Schmerzen (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	530/531	99,81	529/529	100,00	530/543	97,61	529/546	96,89

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	530/543	97,61	530/546	97,07	530/543	97,61	530/546	97,07
Rücklaufquote Abbruchvisite	31/33	93,94	38/39	97,44	31/543	5,71	38/546	6,96
Rücklaufquote Woche 24	510/531	96,05	508/529	96,03	510/543	93,92	508/546	93,04
Rücklaufquote Woche 48	500/520	96,15	488/511	95,50	500/543	92,08	488/546	89,38
Rücklaufquote Woche 96	479/494	96,96	470/489	96,11	479/543	88,21	470/546	86,08
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	530/531	99,81	529/529	100,00	530/543	97,61	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	545/546	99,82	542/543	99,82	545/546	99,82
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	528/529	99,81	528/543	97,24	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	510/511	99,80	519/543	95,58	510/546	93,41
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	529/529	100,00	528/543	97,24	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	518/520	99,62	509/511	99,61	518/543	95,40	509/546	93,22
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	528/529	99,81	528/543	97,24	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	529/529	100,00	528/543	97,24	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	509/511	99,61	519/543	95,58	509/546	93,22
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	545/546	99,82	542/543	99,82	545/546	99,82
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	530/531	99,81	528/529	99,81	530/543	97,61	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	518/520	99,62	509/511	99,61	518/543	95,40	509/546	93,22
Rücklaufquote Woche 96	492/494	99,60	487/489	99,59	492/543	90,61	487/546	89,19
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	38/39	97,44	33/543	6,08	38/546	6,96
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	529/529	100,00	528/543	97,24	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	489/489	100,00	493/543	90,79	489/546	89,56
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)								
Rücklaufquote Studienbeginn	528/543	97,24	530/546	97,07	528/543	97,24	530/546	97,07
Rücklaufquote Abbruchvisite	31/33	93,94	38/39	97,44	31/543	5,71	38/546	6,96
Rücklaufquote Woche 24	510/531	96,05	509/529	96,22	510/543	93,92	509/546	93,22
Rücklaufquote Woche 48	499/520	95,96	487/511	95,30	499/543	91,90	487/546	89,19
Rücklaufquote Woche 96	479/494	96,96	470/489	96,11	479/543	88,21	470/546	86,08
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.								
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
PHCS (Summenscore)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	17 (3,1)	43 (7,9)	0,40 [0,23; 0,69]	0,38 [0,21; 0,67]	-4,74 [-7,44; -2,05]
				0,001	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	113 (20,8)	78 (14,3)	1,46 [1,12; 1,89]	1,58 [1,15; 2,16]	6,52 [2,02; 11,03]
				0,005	
MHCS (Summenscore)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	39 (7,2)	63 (11,5)	0,62 [0,43; 0,91]	0,59 [0,39; 0,90]	-4,36 [-7,81; -0,91]
				0,016	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	125 (23,0)	101 (18,5)	1,24 [0,99; 1,57]	1,32 [0,98; 1,77]	4,52 [-0,29; 9,33]
				0,073	
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	51 (9,4)	74 (13,6)	0,69 [0,50; 0,97]	0,66 [0,45; 0,97]	-4,16 [-7,94; -0,38]
				0,036	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	134 (24,7)	97 (17,8)	1,39 [1,10; 1,75]	1,52 [1,13; 2,03]	6,91 [2,07; 11,75]
				0,006	
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	71 (13,1)	100 (18,3)	0,71 [0,54; 0,94]	0,67 [0,48; 0,93]	-5,24 [-9,55; -0,93]
				0,020	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	142 (26,2)	125 (22,9)	1,14 [0,93; 1,41]	1,19 [0,90; 1,57]	3,26 [-1,85; 8,36]
				0,231	
Energie (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	50 (9,2)	62 (11,4)	0,81 [0,57; 1,15]	0,79 [0,53; 1,17]	-2,15 [-5,75; 1,46]
				0,273	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	157 (28,9)	122 (22,3)	1,29 [1,05; 1,59]	1,41 [1,07; 1,86]	6,57 [1,40; 11,74]
				0,015	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	78 (14,4)	112 (20,5)	0,70 [0,54; 0,91]	0,65 [0,47; 0,89]	-6,15 [-10,64; -1,66]
				0,008	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	187 (34,4)	154 (28,2)	1,22 [1,02; 1,46]	1,34 [1,03; 1,73]	6,23 [0,74; 11,73]
				0,031	
Schmerzen (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	74 (13,6)	91 (16,7)	0,82 [0,62; 1,09]	0,79 [0,57; 1,10]	-3,04 [-7,29; 1,22]
				0,176	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	139 (25,6)	109 (20,0)	1,28 [1,03; 1,60]	1,38 [1,04; 1,83]	5,64 [0,66; 10,61]
				0,030	
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	95 (17,5)	107 (19,6)	0,89 [0,70; 1,15]	0,87 [0,64; 1,18]	-2,10 [-6,72; 2,51]
				0,392	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	83 (15,3)	80 (14,7)	1,04 [0,79; 1,38]	1,05 [0,75; 1,47]	0,63 [-3,60; 4,87]
				0,799	
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	73 (13,4)	101 (18,5)	0,73 [0,55; 0,96]	0,68 [0,49; 0,95]	-5,05 [-9,39; -0,71]
				0,025	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	139 (25,6)	130 (23,8)	1,08 [0,87; 1,32]	1,10 [0,84; 1,45]	1,79 [-3,33; 6,91]
				0,527	
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	66 (12,2)	82 (15,0)	0,81 [0,60; 1,09]	0,78 [0,55; 1,11]	-2,86 [-6,93; 1,20]
				0,185	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	198 (36,5)	164 (30,0)	1,21 [1,02; 1,44]	1,34 [1,04; 1,72]	6,43 [0,84; 12,01]
				0,029	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	41 (7,6)	50 (9,2)	0,82 [0,56; 1,22]	0,81 [0,53; 1,25]	-1,61 [-4,89; 1,68]
				0,381	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	95 (17,5)	76 (13,9)	1,26 [0,95; 1,66]	1,31 [0,94; 1,82]	3,58 [-0,74; 7,89]
				0,114	
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	60 (11,0)	80 (14,7)	0,75 [0,55; 1,03]	0,72 [0,51; 1,04]	-3,60 [-7,57; 0,37]
				0,085	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	135 (24,9)	101 (18,5)	1,34 [1,07; 1,69]	1,46 [1,09; 1,95]	6,36 [1,48; 11,24]
				0,012	
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	89 (16,4)	103 (18,9)	0,87 [0,67; 1,12]	0,84 [0,62; 1,15]	-2,47 [-7,00; 2,05]
				0,302	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	144 (26,5)	137 (25,1)	1,06 [0,86; 1,29]	1,08 [0,82; 1,41]	1,43 [-3,77; 6,62]
				0,628	
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	67 (12,3)	74 (13,6)	0,91 [0,67; 1,24]	0,90 [0,63; 1,28]	-1,21 [-5,20; 2,77]
				0,588	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	134 (24,7)	100 (18,3)	1,35 [1,07; 1,70]	1,46 [1,09; 1,96]	6,36 [1,50; 11,23]
				0,012	
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	50 (9,2)	66 (12,1)	0,76 [0,54; 1,08]	0,74 [0,50; 1,09]	-2,88 [-6,54; 0,78]
				0,141	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	275 (50,6)	244 (44,7)	1,13 [1,00; 1,28]	1,27 [1,00; 1,61]	5,96 [0,03; 11,88]
				0,052	
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	115 (21,2)	131 (24,0)	0,88 [0,71; 1,10]	0,85 [0,64; 1,13]	-2,81 [-7,78; 2,15]

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
				0,278	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	126 (23,2)	135 (24,7)	0,94 [0,76; 1,16]	0,92 [0,70; 1,22]	-1,52 [-6,59; 3,55]
				0,571	
Abkürzungen: siehe Gesamtabkürzungsverzeichnis.					

Verschlechterungen im MSQoL-54 waren unter Ublituximab statistisch signifikant seltener als unter Teriflunomid, und zwar im PHCS (RR 0,40; 95%-KI [0,23; 0,69]; $p = 0,001$), im MHCS (RR 0,62; 95%-KI [0,43; 0,91]; $p = 0,016$), in der physischen Gesundheit (RR 0,69; 95%-KI [0,50; 0,97]; $p = 0,036$), in der Gesundheitswahrnehmung (RR 0,71; 95%-KI [0,54; 0,94]; $p = 0,020$), in der physischen Rolleneinschränkung (RR 0,70; 95%-KI [0,54; 0,91]; $p = 0,008$) und in der sozialen Funktion (RR 0,73; 95%-KI [0,55; 0,96]; $p = 0,025$).

Verbesserungen im MSQoL-54 waren unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid, und zwar im PHCS (RR 1,46; 95%-KI [1,12; 1,89]; $p = 0,005$), in der physischen Gesundheit (RR 1,39; 95%-KI [1,10; 1,75]; $p = 0,006$), in der Subskala Energie (RR 1,29; 95%-KI [1,05; 1,59]; $p = 0,015$), in der physischen Rolleneinschränkung (RR 1,22; 95%-KI [1,02; 1,46]; $p = 0,031$), in der Subskala Schmerzen (RR 1,28; 95%-KI [1,03; 1,60]; $p = 0,030$), in der gesundheitlichen Belastung (RR 1,21; 95%-KI [1,02; 1,44]; $p = 0,029$), im emotionalen Wohlbefinden (RR 1,34; 95%-KI [1,07; 1,69]; $p = 0,012$) und in der kognitiven Funktion (RR 1,35; 95%-KI [1,07; 1,70]; $p = 0,012$).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.6.2 Short Form 36 Health Survey (SF-36)

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts SF-36 (Responderanalysen)

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Der Fragebogen SF-36 umfasst 36 Items in acht Scores: Vitalität, physische Funktionsfähigkeit, physische Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, physische Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit sowie psychisches Wohlbefinden. Nach Umrechnung der Antworten können in den Skalen und Einzelitems Werte von 0 bis 100 erreicht werden. Höhere Werte zeigen dabei eine höhere Lebensqualität an. Die Skalen und Einzelitems können nativ oder normbasiert ausgewertet werden. Außerdem werden zwei normbasierte Summscores berechnet: der Summscore der physischen Komponente (PCS) und der Summscore der psychischen (mental) Komponente (MCS) [28, 29]. Die Validität des SF-36 wurde bei MS-Patienten wurde im Zuge der Entwicklung des MSQoL-54 bestätigt [27].</p> <p>Ausgewertet wurden die <u>Anteile der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung im SF-36 seit Studienbeginn</u> für die Summscores PCS und MCS. Im Dossier dargestellt sind die Responderanalysen zu Woche 96 für die Summscores PCS und MCS dargestellt. Als Responsekriterium wurde ein Wert von 5 definiert. Dieses Responsekriterium wurde bereits in Verfahren der frühen Nutzenbewertung innerhalb des Anwendungsgebiets anerkannt [32]. Eine weitere Analyse berücksichtigte das Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite. Auf Basis der im SF-36 (Version 1) praktisch erreichbaren normbasierten Werte ergeben sich als Responsekriterium 9,4 Punkte im PCS und 9,6 Punkten im MCS. Diese so definierten Schwellenwerte wurden bereits in Verfahren der frühen Nutzenbewertung anerkannt [33]. Somit gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im PCS eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,4$ Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,4$ Punkte als Verbesserung; • im MCS eine Verringerung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,6$ Punkte als Verschlechterung und eine Erhöhung des Skalenwerts um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,6$ Punkte als Verbesserung. <p>Die jeweiligen Verlaufswerte sowie eine ergänzende Darstellung der Veränderungen seit Studienbeginn finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Erhebung</p> <p>Der SF-36 wurde als Teil des MSQoL-54 zu den Wochen 1; 24; 48 und 96 erhoben. Die Patienten beantworteten den entsprechenden Fragebogen eigenständig.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der mITT-Population.</p> <p>Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.</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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *SF-36* (*Responderanalysen*) 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der mITT-Population nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 % (Tabelle 4-60). Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalysen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für den Endpunkt *SF-36* (*Responderanalysen*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
PCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
MCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Physische Schmerzen (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	268/268	100,00	260/271	95,94	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	271/271	100,00	274/274	100,00	271/271	100,00	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	261/261	100,00	268/268	100,00	261/271	96,31	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	254/254	100,00	261/261	100,00	254/271	93,73	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	240/240	100,00	251/251	100,00	240/271	88,56	251/274	91,61
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	268/268	100,00	260/271	95,94	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Vitalität (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	258/261	98,85	268/268	100,00	258/271	95,20	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	270/271	99,63	274/274	100,00	270/271	99,63	274/274	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	20/20	100,00	16/16	100,00	20/271	7,38	16/274	5,84
Rücklaufquote Woche 24	260/261	99,62	268/268	100,00	260/271	95,94	268/274	97,81
Rücklaufquote Woche 48	253/254	99,61	261/261	100,00	253/271	93,36	261/274	95,26
Rücklaufquote Woche 96	239/240	99,58	250/251	99,60	239/271	88,19	250/274	91,24
ULTIMATE II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
PCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	260/261	99,62	270/272	99,26	260/272	95,59
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	249/250	99,60	266/272	97,79	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
MCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	260/261	99,62	270/272	99,26	260/272	95,59
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	249/250	99,60	266/272	97,79	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Physische Schmerzen (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	249/250	99,60	266/272	97,79	249/272	91,54
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Vitalität (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	260/261	99,62	270/272	99,26	260/272	95,59
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	260/261	99,62	270/272	99,26	260/272	95,59

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	248/250	99,20	266/272	97,79	248/272	91,18
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	238/238	100,00	254/272	93,38	238/272	87,50
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00	272/272	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	13/13	100,00	23/23	100,00	13/272	4,78	23/272	8,46
Rücklaufquote Woche 24	270/270	100,00	261/261	100,00	270/272	99,26	261/272	95,96
Rücklaufquote Woche 48	266/266	100,00	250/250	100,00	266/272	97,79	250/272	91,91
Rücklaufquote Woche 96	254/254	100,00	237/238	99,58	254/272	93,38	237/272	87,13

a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalysen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
PCS (Summenscore) – MID 5					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	29 (10,7)	47 (17,2)	0,62 [0,41; 0,96]	0,58 [0,35; 0,95]	-6,45 [-12,24; -0,67]
				0,035	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	88 (32,5)	69 (25,2)	1,29 [0,99; 1,68]	1,43 [0,98; 2,07]	7,29 [-0,29; 14,87]
				0,072	
MCS (Summenscore) – MID 5					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	52 (19,2)	48 (17,5)	1,10 [0,77; 1,56]	1,12 [0,72; 1,73]	1,67 [-4,83; 8,17]

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
				0,659	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	84 (31,0)	77 (28,1)	1,10 [0,85; 1,43]	1,15 [0,80; 1,66]	2,89 [-4,76; 10,55]
				0,511	
PCS (Summenscore) – MID 9,4					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	15 (5,5)	23 (8,4)	0,66 [0,35; 1,24]	0,64 [0,33; 1,25]	-2,86 [-7,12; 1,41]
				0,239	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	48 (17,7)	34 (12,4)	1,43 [0,95; 2,14]	1,52 [0,94; 2,44]	5,30 [-0,69; 11,29]
				0,094	
MCS (Summenscore) – MID 9,6					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	22 (8,1)	23 (8,4)	0,97 [0,55; 1,69]	0,96 [0,52; 1,77]	-0,28 [-4,90; 4,34]
				1,000	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	51 (18,8)	39 (14,2)	1,32 [0,90; 1,94]	1,40 [0,89; 2,20]	4,59 [-1,64; 10,81]
				0,167	
ULTIMATE II					
	N = 272	N = 272			
PCS (Summenscore) – MID 5					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	35 (12,9)	53 (19,5)	0,66 [0,45; 0,98]	0,61 [0,38; 0,97]	-6,62 [-12,78; -0,45]
				0,047	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	80 (29,4)	63 (23,2)	1,27 [0,96; 1,69]	1,38 [0,94; 2,03]	6,25 [-1,13; 13,63]
				0,119	
MCS (Summenscore) – MID 5					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	51 (18,8)	64 (23,5)	0,80 [0,57; 1,11]	0,75 [0,50; 1,13]	-4,78 [-11,63; 2,07]
				0,208	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	85 (31,2)	83 (30,5)	1,02 [0,80; 1,32]	1,04 [0,72; 1,49]	0,74 [-7,03; 8,50]
				0,926	
PCS (Summenscore) – MID 9,4					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	11 (4,0)	24 (8,8)	0,46 [0,23; 0,92]	0,44 [0,21; 0,91]	-4,78 [-8,88; -0,68]
				0,035	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	32 (11,8)	34 (12,5)	0,94 [0,60; 1,48]	0,93 [0,56; 1,56]	-0,74 [-6,22; 4,75]
0,896					
MCS (Summenscore) – MID 9,6					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	24 (8,8)	42 (15,4)	0,57 [0,36; 0,92]	0,53 [0,31; 0,90]	-6,62 [-12,08; -1,16]
0,025					
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	61 (22,4)	43 (15,8)	1,42 [1,00; 2,02]	1,54 [1,00; 2,37]	6,62 [0,03; 13,20]
0,063					
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

ULTIMATE I

Verschlechterungen im PCS des SF-36, definiert als Verringerung um ≥ 5 Punkte, waren unter Ublituximab statistisch signifikant seltener als unter Teriflunomid (RR 0,62; 95%-KI [0,41; 0,96]; $p = 0,035$). Statistische signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Verschlechterungen im PCS des SF-36, definiert als Verringerung um $\geq 9,4$ Punkte wurden nicht beobachtet. Hinsichtlich der Verschlechterungen im MCS des SF-36 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

Hinsichtlich der Anteile der Patienten mit Verbesserungen im PCS und MCS des SF-36 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

ULTIMATE II

Verschlechterungen im PCS des SF-36, definiert als Verringerung um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,4$ Punkte, waren unter Ublituximab statistisch signifikant seltener als unter Teriflunomid (RR 0,66; 95%-KI [0,45; 0,98]; $p = 0,047$ bzw. RR 0,46; 95%-KI [0,23; 0,92]; $p = 0,035$). Verschlechterungen im MCS des SF-36, definiert als Verringerung um $\geq 9,6$ Punkte, waren ebenfalls unter Ublituximab statistisch signifikant seltener als unter Teriflunomid (RR 0,57; 95%-KI [0,36; 0,92]; $p = 0,025$).

Hinsichtlich der Anteile der Patienten mit Verbesserungen im PCS und MCS des SF-36 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

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.

ULTIMATE I und II

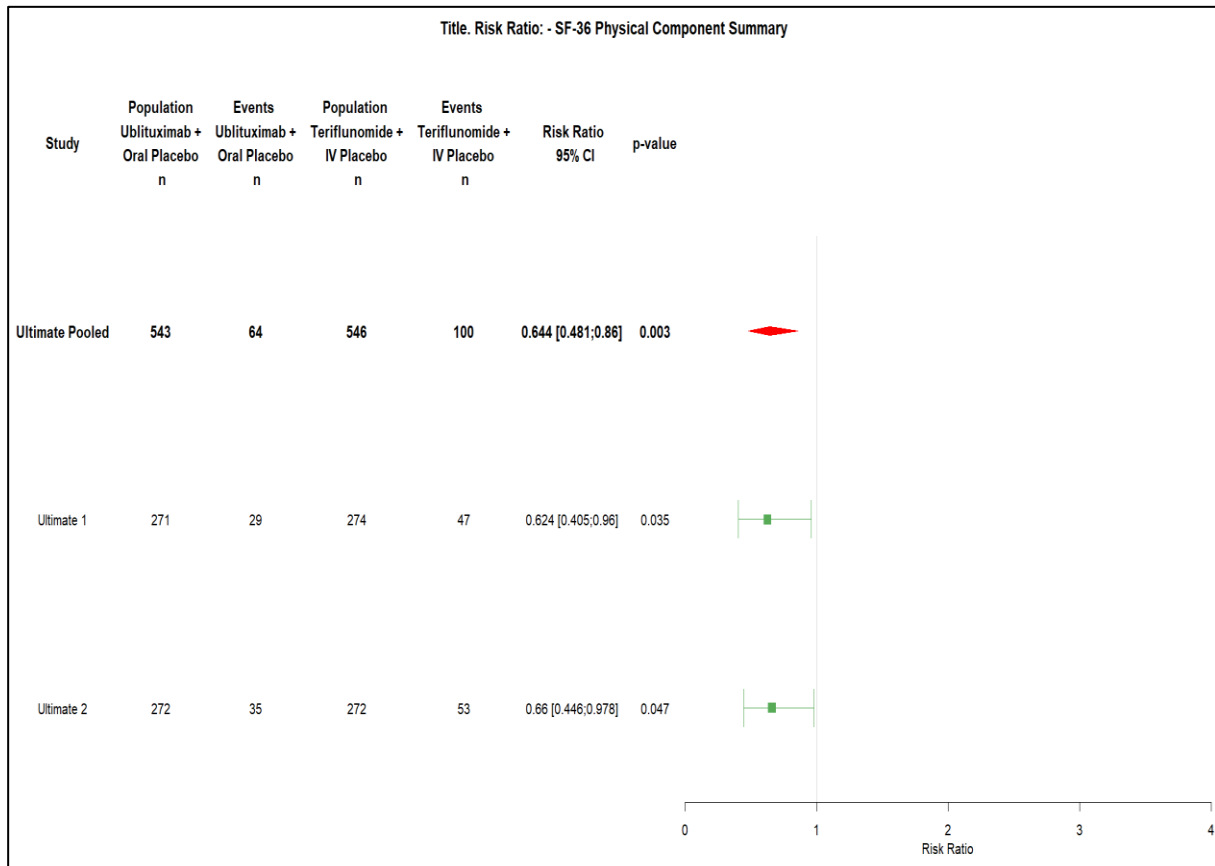


Abbildung 62: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verschlechterung im PCS* (*Responderanalysen – MID 5*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

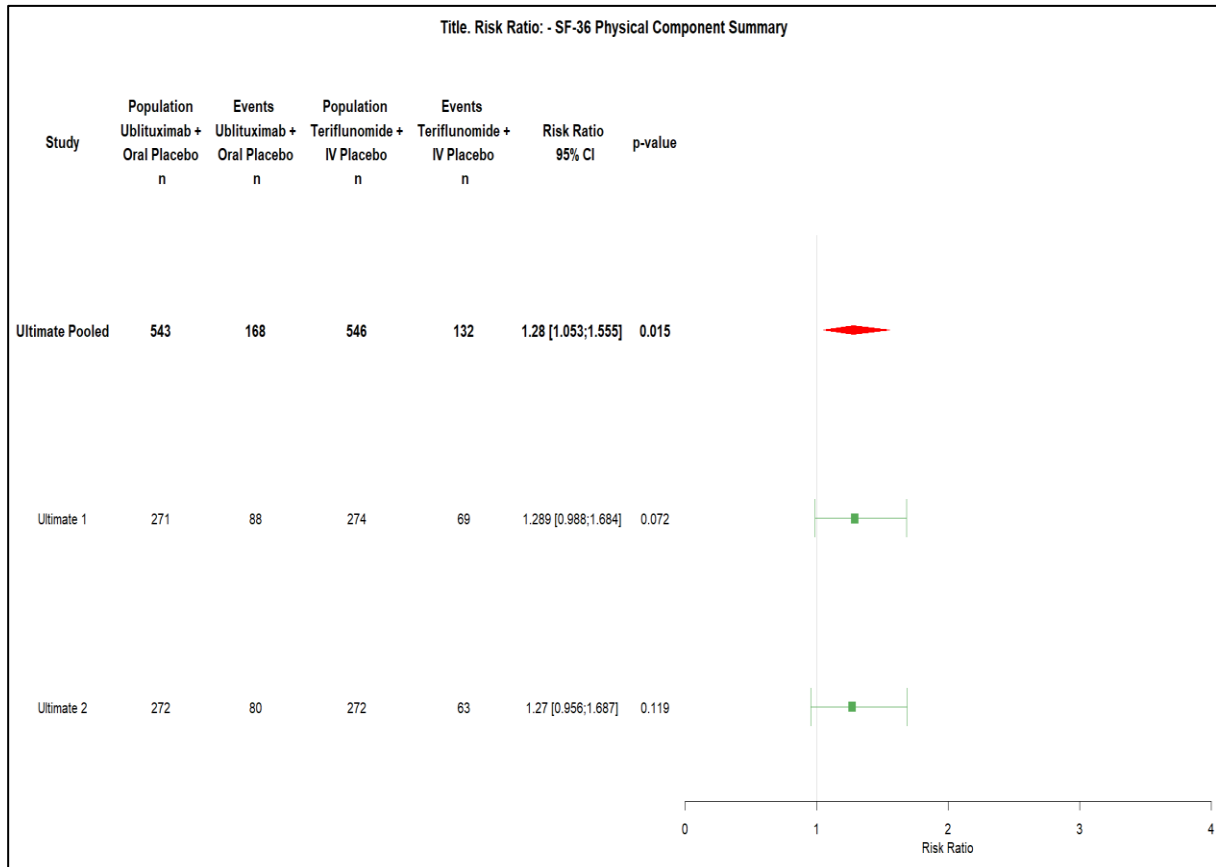


Abbildung 63: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verbesserung im PCS* (*Responderanalysen – MID 5*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

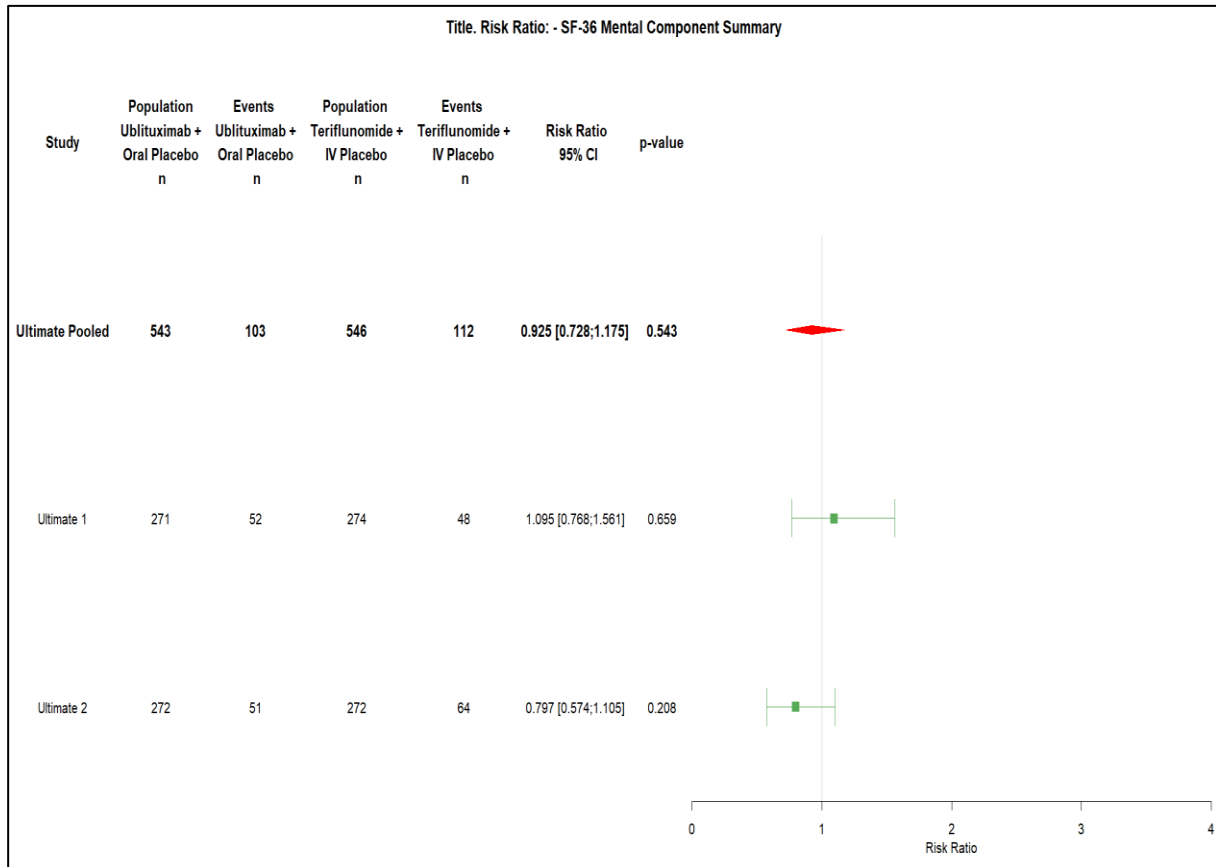


Abbildung 64: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verschlechterung im MCS* (*Responderanalysen – MID 5*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

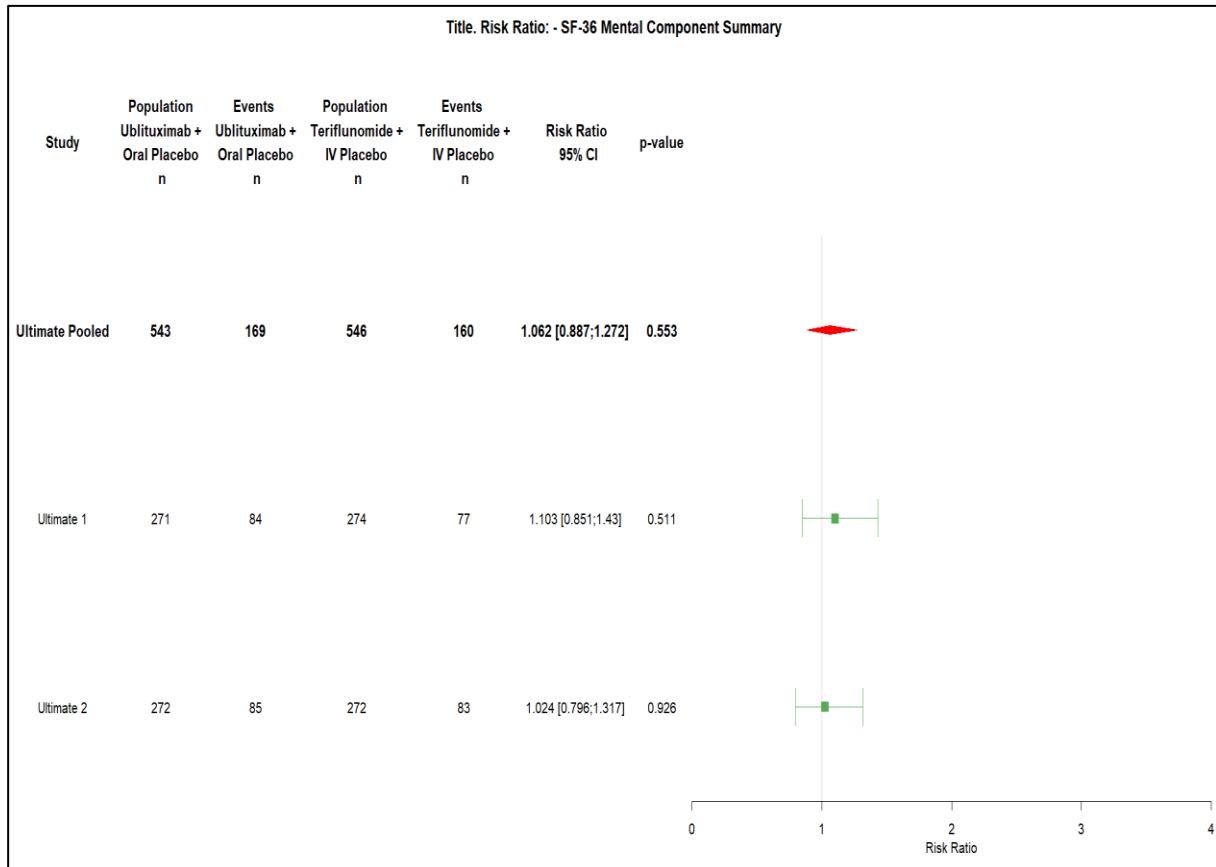


Abbildung 65: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verbesserung im MCS* (*Responderanalysen – MID 5*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

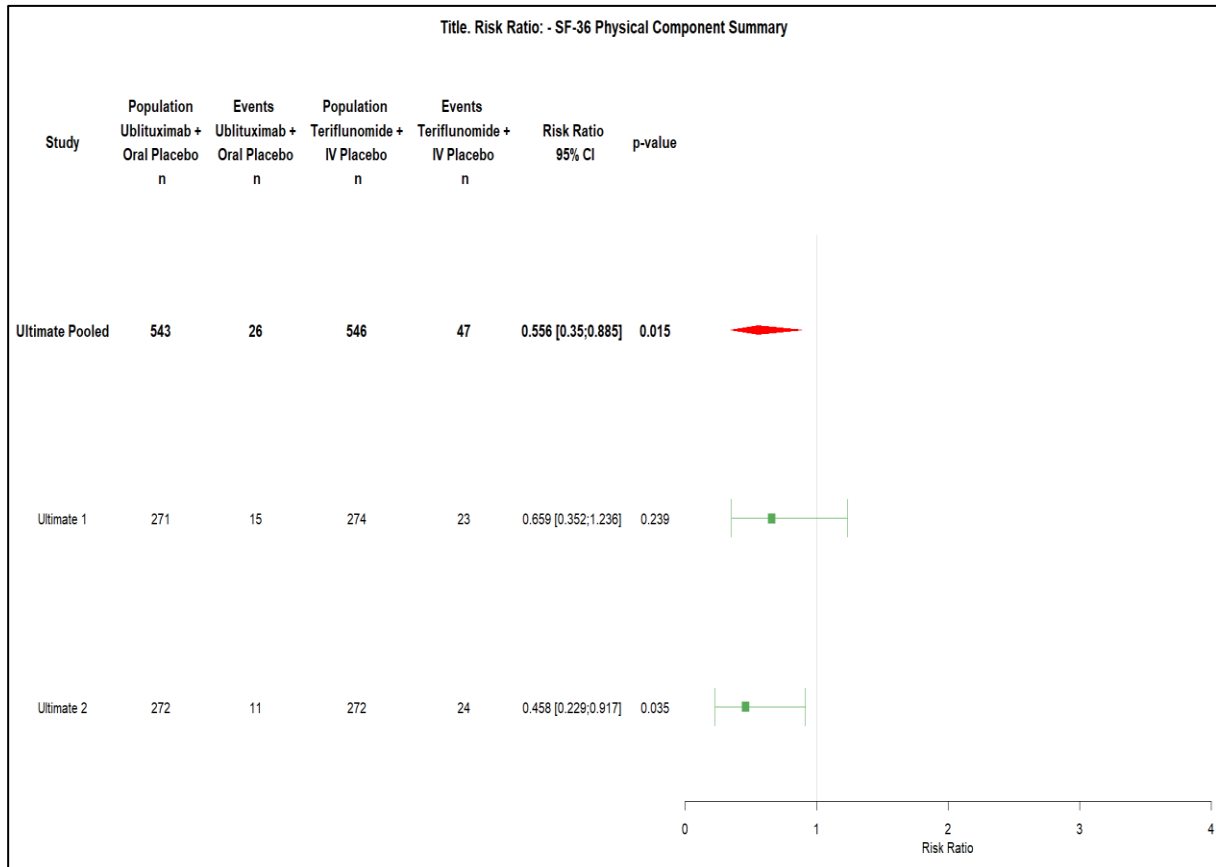


Abbildung 66: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verschlechterung im PCS* (*Responderanalysen – MID 9,4*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

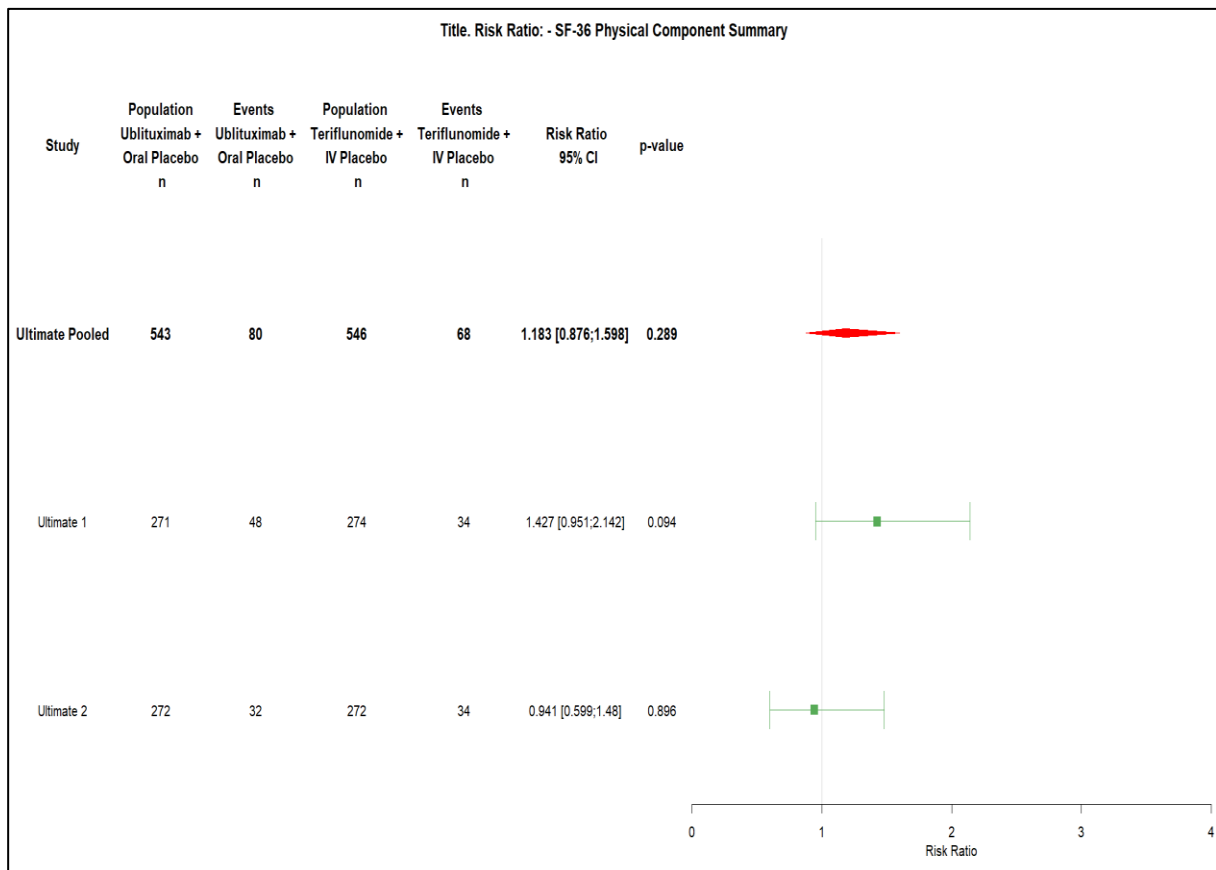


Abbildung 67: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verbesserung im PCS* (*Responderanalysen – MID 9,4*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

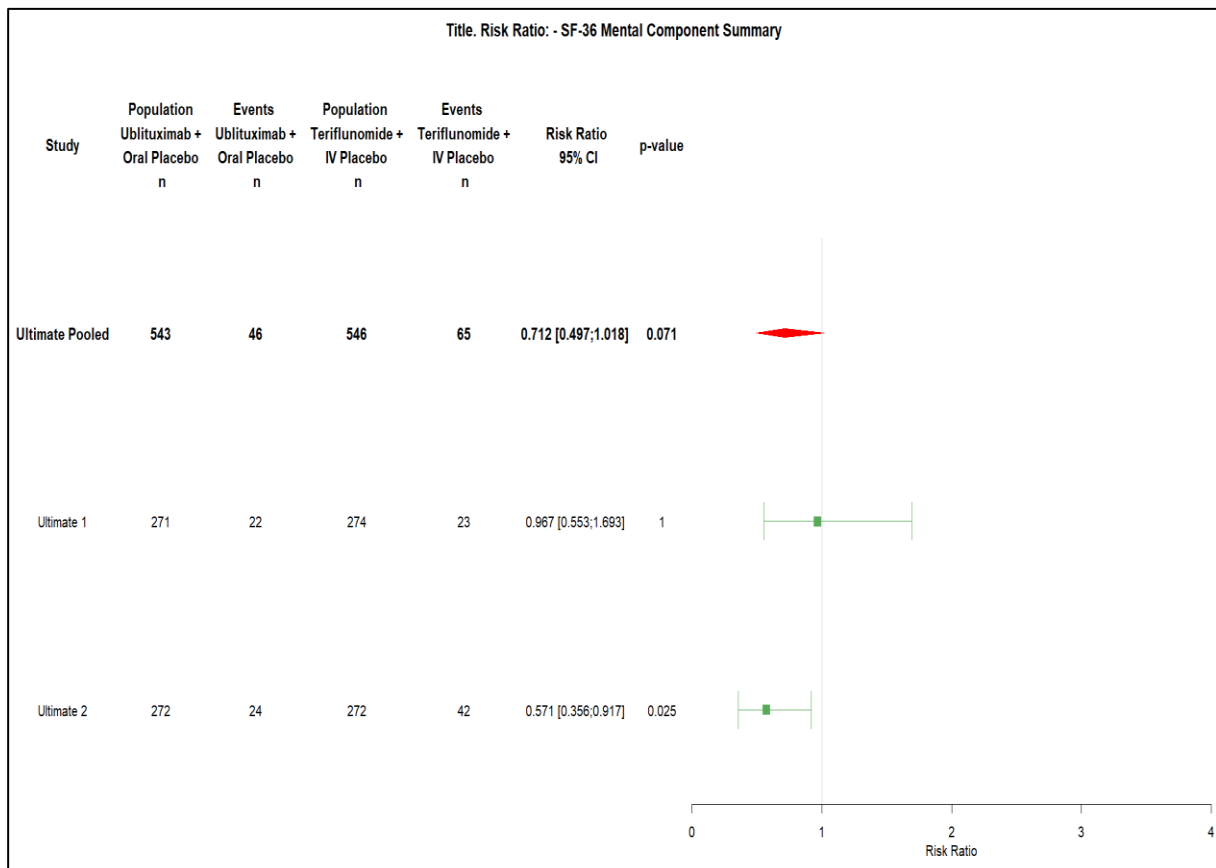


Abbildung 68: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verschlechterung im MCS* (*Responderanalysen – MID 9,6*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

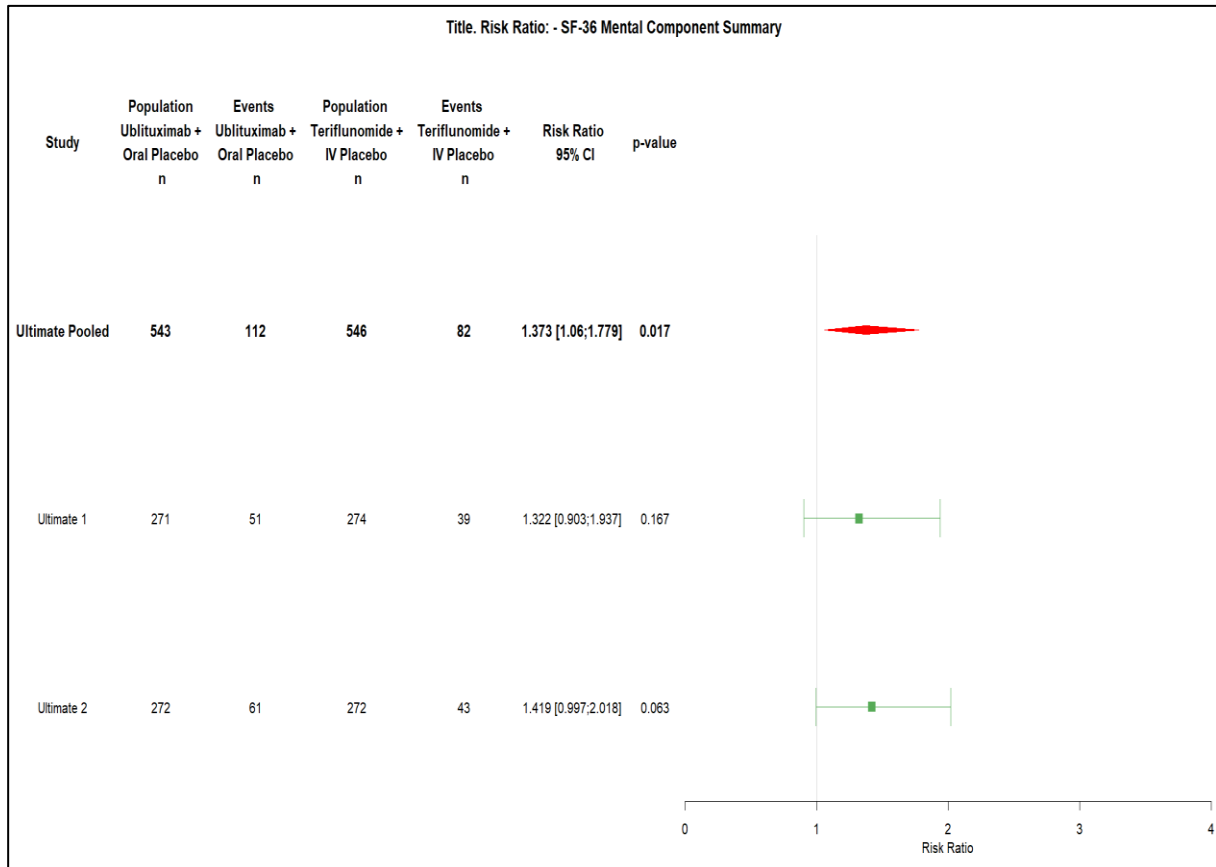


Abbildung 69: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *SF-36 – Verbesserung im MCS (Responderanalysen – MID 9,6)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalysen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
ULTIMATE I und II	n/N'	%	n/N'	%	n/N	%	n/N	%
PCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	528/529	99,81	528/543	97,24	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	510/511	99,80	519/543	95,58	510/546	93,41
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
MCS (Summenscore)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	528/529	99,81	528/543	97,24	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	510/511	99,80	519/543	95,58	510/546	93,41
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19
Physische Schmerzen (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	530/531	99,81	529/529	100,00	530/543	97,61	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	543/543	100	546/546	100	543/543	100,00	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100	39/39	100	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	531/531	100	529/529	100	531/543	97,79	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	520/520	100	511/511	100	520/543	95,76	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	494/494	100	489/489	100	494/543	90,98	489/546	89,56
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	530/531	99,81	529/529	100,00	530/543	97,61	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	529/529	100,00	528/543	97,24	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	510/511	99,80	519/543	95,58	510/546	93,41
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Vitalität (Subskala des PCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	528/529	99,81	528/543	97,24	528/546	96,70

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

	Rücklaufquote bezogen auf Patienten, die zum Zeitpunkt in der Studie waren				Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten in der mITT			
	Ublituximab		Teriflunomid		Ublituximab		Teriflunomid	
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	528/529	99,81	528/543	97,24	528/546	96,70
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	528/531	99,44	529/529	100,00	528/543	97,24	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	509/511	99,61	519/543	95,58	509/546	93,22
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	488/489	99,80	493/543	90,79	488/546	89,38
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS)								
Rücklaufquote Studienbeginn	542/543	99,82	546/546	100,00	542/543	99,82	546/546	100,00
Rücklaufquote Abbruchvisite	33/33	100,00	39/39	100,00	33/543	6,08	39/546	7,14
Rücklaufquote Woche 24	530/531	99,81	529/529	100,00	530/543	97,61	529/546	96,89
Rücklaufquote Woche 48	519/520	99,81	511/511	100,00	519/543	95,58	511/546	93,59
Rücklaufquote Woche 96	493/494	99,80	487/489	99,59	493/543	90,79	487/546	89,19
a: Die Rücklaufquote gibt den Anteil der Patienten an, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten vorlagen.								

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
PCS (Summenscore) – MID 5					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	64 (11,8)	100 (18,3)	0,64 [0,48; 0,86]	0,60 [0,42 ; 0,84]	-6,53 [-10,76; -2,30]
				0,003	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	168 (30,9)	132 (24,2)	1,28 [1,05; 1,55]	1,41 [1,08; 1,84]	6,76 [1,47; 12,06]
				0,015	
MCS (Summenscore) – MID 5					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	103 (19,0)	112 (20,5)	0,92 [0,73; 1,18]	0,91 [0,67; 1,22]	-1,54 [-6,27; 3,18]
				0,543	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	169 (31,1)	160 (29,3)	1,06 [0,89; 1,27]	1,09 [0,84; 1,41]	1,82 [-3,63; 7,27]
				0,553	
PCS (Summenscore) – MID 9,4					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	26 (4,8)	47 (8,6)	0,56 [0,35; 0,88]	0,53 [0,33; 0,88]	-3,82 [-6,78; -0,86]
				0,015	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	80 (14,7)	68 (12,5)	1,18 [0,88; 1,60]	1,21 [0,86; 1,72]	2,28 [-1,79; 6,35]
				0,289	
MCS (Summenscore) – MID 9,6					
Verschlechterung zu Woche 96 – n (%)	46 (8,5)	65 (11,9)	0,71 [0,50; 1,02]	0,68 [0,46; 1,02]	-3,43 [-7,02; 0,15]
				0,071	
Verbesserung zu Woche 96 – n (%)	112 (20,6)	82 (15,0)	1,37 [1,06; 1,78]	1,47 [1,07; 2,01]	5,61 [1,07; 10,14]
				0,017	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Verschlechterungen im PCS des SF-36, definiert als Verringerung um ≥ 5 Punkte bzw. $\geq 9,4$ Punkte, waren unter Ublituximab statistisch signifikant seltener als unter Teriflunomid (RR 0,64; 95%-KI [0,48; 0,86]; p = 0,003 bzw. RR 0,56; 95%-KI [0,35; 0,88]; p = 0,015).

Hinsichtlich der Verschlechterungen im MCS des SF-36 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid beobachtet.

Verbesserungen im PCS des SF-36, definiert als Verringerung um ≥ 5 Punkte, waren unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid (RR 1,28; 95%-KI [1,05; 1,55]; $p = 0,015$). Verbesserungen im MCS des SF-36, definiert als Verringerung um $\geq 9,6$ Punkte, waren unter Ublituximab statistisch signifikant häufiger als unter Teriflunomid (RR 1,37; 95%-KI [1,06; 1,78]; $p = 0,017$).

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts *Sicherheit und Verträglichkeit*

Studie	Operationalisierung
ULTIMATE I und ULTIMATE II	<p>Definition</p> <p>Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Studienpatienten. Ein UE muss nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehen. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (z. B. auch ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels stehen, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht. Dies schließt jedes Ereignis ein, das neu auftritt oder dessen Schweregrad oder Häufigkeit sich gegenüber dem Ausgangszustand verschlimmert hat. Folgende Auswertungen wurden im vorliegenden Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE (aufgrund der Spruchpraxis des G-BA nur ergänzend dargestellt); • Gesamtrate SUE; • Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE; • Gesamtrate UE, differenziert nach Schweregrad gemäß CTCAE (schwere und nicht schwere UE); • UE von besonderem Interesse (AESI) als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend). • UE, SUE und UE nach Schweregrad nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT) gemäß MedDRA (dargestellt in Anhang 4-H): <ul style="list-style-type: none"> ○ für UE unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind; ○ für schwere UE 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 zehn Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. <p>Die UE von besonderem Interesse waren präspezifiziert. Sie umfassen Zytopenie, hepatische Dysfunktion, Hypogammaglobulinämie, infusionsbedingte Reaktionen, maligne Erkrankungen und schwerwiegende Infektionen. Die den UE von besonderem Interesse zugrundeliegenden SOC und PT nach MedDRA sind in Anhang 4-J dokumentiert.</p> <p>Weiterhin wurden die Analysen zur Gesamtrate der UE, zur Gesamtrate der SUE sowie zur Gesamtrate der schweren UE reproduziert unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (Die Liste der diesbezüglich berücksichtigten MedDRA Preferred Terms wurde von zwei medizinischen Experten unabhängig voneinander zusammengestellt und ist in Anhang 4-L dargestellt).</p> <p>Erhebung</p> <p>Es wurden UE erhoben, die unter Behandlung aufgetreten sind (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite abgefragt, konnte jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet werden und anhand von körperlichen Untersuchungen des Patienten oder anhand von Laborparametern nach definierten Kriterien festgestellt werden. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Population</p> <p>Die Auswertung basiert auf der Sicherheitspopulation.</p>

Studie	Operationalisierung
Angaben zur Methodik der statistischen Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.	

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* 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
ULTIMATE I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ULTIMATE II	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt, das ITT-Prinzip war adäquat berücksichtigt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 273	N = 275			
Unerwünschte Ereignisse					
UE, n (%)	235 (86,1)	245 (89,1)	0,97 [0,91; 1,03]	0,76 [0,45; 1,26] 0,302	-3,01 [-8,53; 2,51]
UE ohne krankheits- bezogene UE, n (%)	227 (83,2)	238 (86,5)	0,96 [0,90; 1,03]	0,77 [0,48; 1,23] 0,285	-3,40 [-9,39; 2,60]
Schwere UE, n (%) ^a	72 (26,4)	43 (15,6)	1,69 [1,20; 2,37]	1,93 [1,27; 2,95] 0,002	10,74 [3,97; 17,50]
Schwere UE ohne krankheits- bezogene UE, n (%)	71 (26,0)	43 (15,6)	1,66 [1,18; 2,34]	1,90 [1,24; 2,90] 0,003	10,37 [3,63; 17,12]
Nicht schwere UE, n (%) ^b	229 (83,9)	241 (87,6)	0,96 [0,89; 1,02]	0,73 [0,45; 1,19] 0,223	-3,75 [-9,60; 2,09]
SUE, n (%)	31 (11,4)	19 (6,9)	1,64 [0,95; 2,84]	1,73 [0,95; 3,14] 0,076	4,45 [-0,37; 9,26]
SUE ohne krankheits- bezogene SUE, n (%)	30 (11,0)	19 (6,9)	1,59 [0,92; 2,76]	1,66 [0,91; 3,03] 0,101	4,08 [-0,69; 8,85]
Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)	18 (6,6)	2 (0,7)	9,07 [2,12; 38,70]	9,64 [2,21; 41,94] < 0,001	5,87 [2,76; 8,98]
ULTIMATE II	N = 272	N = 273			
Unerwünschte Ereignisse					
UE, n (%)	251 (92,3)	256 (93,8)	0,98 [0,94; 1,03]	0,79 [0,41; 1,54] 0,507	-1,49 [-5,77; 2,78]
UE ohne krankheits- bezogene UE, n (%)	239 (87,9)	246 (90,1)	0,98 [0,92; 1,03]	0,79 [0,46; 1,36] 0,415	-2,24 [-7,50; 3,01]

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Schwere UE, n (%) ^a	44 (16,2)	34 (12,5)	1,30 [0,86; 1,97]	1,36 [0,84; 2,20]	3,72 [-2,15; 9,60]
				0,224	
Schwere UE ohne krankheitsbezogene UE, n (%)	43 (15,8)	34 (12,5)	1,27 [0,84; 1,93]	1,32 [0,81; 2,14]	3,35 [-2,49; 9,20]
				0,271	
Nicht schwere UE, n (%) ^b	248 (91,2)	256 (93,8)	0,97 [0,93; 1,02]	0,69 [0,36; 1,31]	-2,60 [-7,02; 1,83]
				0,261	
SUE, n (%)	28 (10,3)	21 (7,7)	1,34 [0,78; 2,30]	1,38 [0,76; 2,49]	2,60 [-2,20; 7,40]
				0,299	
SUE ohne krankheitsbezogene SUE, n (%)	27 (9,9)	20 (7,3)	1,35 [0,78; 2,36]	1,39 [0,76; 2,55]	2,60 [-2,11; 7,31]
				0,290	
Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)	5 (1,8)	2 (0,7)	2,51 [0,49; 12,82]	2,54 [0,49; 13,19]	1,11 [-0,78; 3,00]
				0,285	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: CTCAE-Grade 3 und höher.					
b: CTCAE-Grade 1 und 2.					

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 273	N = 275			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Zytopenien, n (%)					
Gesamt	80 (29,3)	48 (17,5)	1,68 [1,22; 2,30]	1,96 [1,31; 2,94]	11,85 [4,83; 18,87]
				0,001	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Schwer	40 (14,7)	8 (2,9)	5,04 [2,40; 10,56]	5,73 [2,63; 12,49]	11,74 [7,10; 16,38]
				< 0,001	
Nicht schwer	46 (16,8)	44 (16,0)	1,05 [0,72; 1,54]	1,06 [0,68; 1,67]	0,85 [-5,35; 7,05]
				0,818	
Schwerwiegend	2 (0,7)	0 (0,0)	5,04 [0,24; 104,43]	5,07 [0,24; 106,17]	0,73 [-0,50; 1,96]
				0,248	
Hepatische Dysfunktion, n (%)					
Gesamt	26 (9,5)	24 (8,7)	1,09 [0,64; 1,85]	1,10 [0,62; 1,97]	0,80 [-4,03; 5,62]
				0,769	
Schwer	8 (2,9)	8 (2,9)	1,01 [0,38; 2,65]	1,01 [0,37; 2,72]	0,02 [-2,80; 2,84]
				1,000	
Nicht schwer	25 (9,2)	24 (8,7)	1,05 [0,61; 1,79]	1,05 [0,59; 1,90]	0,43 [-4,35; 5,21]
				0,882	
Schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Hypogammaglobulinämie, n (%)					
Gesamt	3 (1,1)	0 (0,0)	7,05 [0,37; 135,86]	7,13 [0,37; 138,68]	1,10 [-0,32; 2,52]
				0,061	
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Nicht schwer	3 (1,1)	0 (0,0)	7,05 [0,37; 135,86]	7,13 [0,37; 138,68]	1,10 [-0,32; 2,52]
				0,061	
Schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)					
Gesamt	119 (43,6)	31 (11,3)	3,87 [2,70; 5,53]	6,08 [3,90; 9,48]	32,32 [25,35; 39,29]
				< 0,001	
Schwer	2 (0,7)	0 (0,0)	5,04 [0,24; 104,43]	5,07 [0,24; 106,17]	0,73 [-0,50; 1,96]
				0,248	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
Nicht schwer	119 (43,6)	31 (11,3)	3,87 [2,70; 5,53]	6,08 [3,90; 9,48]	32,32 [25,35; 39,29]
Schwerwiegend	2 (0,7)	0 (0,0)	5,04 [0,24; 104,43]	5,07 [0,24; 106,17]	0,73 [-0,50; 1,96]
< 0,001					
Maligne Erkrankungen, n (%)					
Gesamt	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Schwerwiegende Infektionen, n (%)					
Gesamt	15 (5,5)	6 (2,2)	2,52 [0,99; 6,39]	2,61 [1,00; 6,82]	3,31 [0,11; 6,52]
0,047					
Schwer	13 (4,8)	4 (1,5)	3,27 [1,08; 9,91]	3,39 [1,09; 10,52]	3,31 [0,41; 6,20]
0,028					
Nicht schwer	2 (0,7)	2 (0,7)	1,01 [0,14; 7,10]	1,01 [0,14; 7,20]	0,01 [-1,42; 1,43]
1,000					
Schwerwiegend	15 (5,5)	6 (2,2)	2,52 [0,99; 6,39]	2,61 [1,00; 6,82]	3,31 [0,11; 6,52]
0,047					
ULTIMATE II		N = 272	N = 273		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Zytopenien, n (%)					
Gesamt	60 (22,1)	41 (15,0)	1,47 [1,02; 2,11]	1,60 [1,03; 2,48]	7,04 [0,54; 13,54]
0,037					
Schwer	26 (9,6)	5 (1,8)	5,22 [2,03; 13,39]	5,67 [2,14; 14,98]	7,73 [3,89; 11,57]
< 0,001					
Nicht schwer	42 (15,4)	38 (13,9)	1,11 [0,74; 1,66]	1,13 [0,70; 1,82]	1,52 [-4,42; 7,46]
0,63					
Schwerwiegend	2 (0,7)	0 (0,0)	5,02 [0,24; 104,05]	5,06 [0,24; 105,79]	0,73 [-0,50; 1,97]
0,248					

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
p-Wert					
Hepatische Dysfunktion, n (%)					
Gesamt	21 (7,7)	21 (7,7)	1,00 [0,56; 1,79]	1,00 [0,53; 1,88]	0,03 [-4,45; 4,51]
				1,000	
Schwer	4 (1,5)	8 (2,9)	0,50 [0,15; 1,65]	0,49 [0,15; 1,66]	-1,46 [-3,92; 1,00]
				0,382	
Nicht schwer	18 (6,6)	20 (7,3)	0,90 [0,49; 1,67]	0,90 [0,46; 1,73]	-0,71 [-4,98; 3,57]
				0,867	
Schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Hypogammaglobulinämie, n (%)					
Gesamt	1 (0,4)	0 (0,0)	3,01 [0,12; 73,59]	3,02 [0,12; 74,51]	0,37 [-0,65; 1,38]
				0,499	
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Nicht schwer	1 (0,4)	0 (0,0)	3,01 [0,12; 73,59]	3,02 [0,12; 74,51]	0,37 [-0,65; 1,38]
				0,499	
Schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)					
Gesamt	144 (52,9)	41 (15,0)	3,53 [2,60; 4,78]	6,37 [4,23; 9,58]	37,92 [30,63; 45,21]
				< 0,001	
Schwer	1 (0,4)	0 (0,0)	3,01 [0,12; 73,59]	3,02 [0,12; 74,51]	0,37 [-0,65; 1,38]
				0,499	
Nicht schwer	144 (52,9)	41 (15,0)	3,53 [2,60; 4,78]	6,37 [4,23; 9,58]	37,92 [30,63; 45,21]
				< 0,001	
Schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Maligne Erkrankungen, n (%)					
Gesamt	2 (0,7)	1 (0,4)	2,01 [0,18; 22,01]	2,01 [0,18; 22,35]	0,37 [-0,87; 1,61]
				0,624	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
				p-Wert	
Schwer	1 (0,4)	0 (0,0)	3,01 [0,12; 73,59]	3,02 [0,12; 74,51]	0,37 [-0,65; 1,38]
				0,499	
Nicht schwer	1 (0,4)	1 (0,4)	1,00 [0,06; 15,96]	1,00 [0,06; 16,13]	0,00 [-1,01; 1,02]
				1,000	
Schwerwiegend	2 (0,7)	0 (0,0)	5,02 [0,24; 104,05]	5,06 [0,24; 105,79]	0,73 [-0,5; 1,97]
				0,248	
Schwerwiegende Infektionen, n (%)					
Gesamt	12 (4,4)	10 (3,7)	1,20 [0,53; 2,74]	1,21 [0,52; 2,86]	0,75 [-2,56; 4,05]
				0,671	
Schwer	7 (2,6)	6 (2,2)	1,17 [0,40; 3,44]	1,18 [0,39; 3,54]	0,38 [-2,19; 2,94]
				0,788	
Nicht schwer	5 (1,8)	4 (1,5)	1,25 [0,34; 4,62]	1,26 [0,33; 4,74]	0,37 [-1,77; 2,51]
				0,752	
Schwerwiegend	12 (4,4)	10 (3,7)	1,20 [0,53; 2,74]	1,21 [0,52; 2,86]	0,75 [-2,56; 4,05]
				0,671	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

ULTIMATE I

In der Auswertung der Studie ULTIMATE I haben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt für die Gesamtrate der schweren UE (RR 1,69; 95%-KI [1,20; 2,37]; $p=0,002$) und die Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE (RR 9,07; 95%-KI [2,12; 38,70]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-66). In der Bewertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der schweren UE (RR 1,66; 95%-KI [1,18; 2,34]; $p = 0,003$) (Tabelle 4-66). Außerdem haben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben für folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Tabelle 4-67): Zytopenien (insgesamt und schwer), infusionsbedingte Reaktionen (insgesamt und nicht schwer) sowie schwerwiegende Infektionen (insgesamt und schwer).

ULTIMATE II

In der Auswertung der Studie ULTIMATE II haben sich in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt (Tabelle 4-66). In der Bewertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-66). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen haben sich ergeben für folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Tabelle 4-67): Zytopenien (insgesamt und schwer) sowie infusionsbedingte Reaktionen (insgesamt und nicht schwer).

Eine Einordnung der Ereignisse mit statistisch signifikantem Unterschied erfolgt im Anschluss an die Ergebnisse der gepoolten Studien.

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.

ULTIMATE I und II

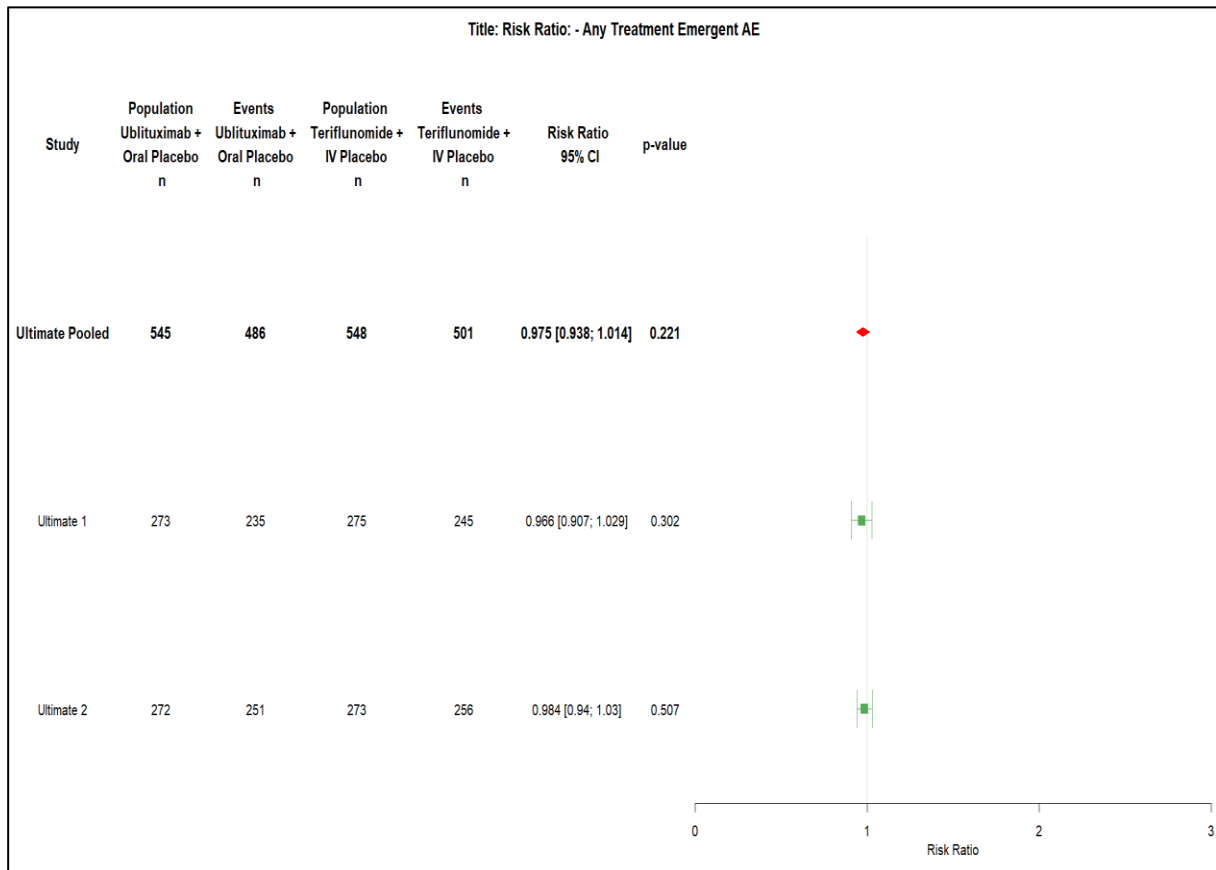


Abbildung 70: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* (*Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

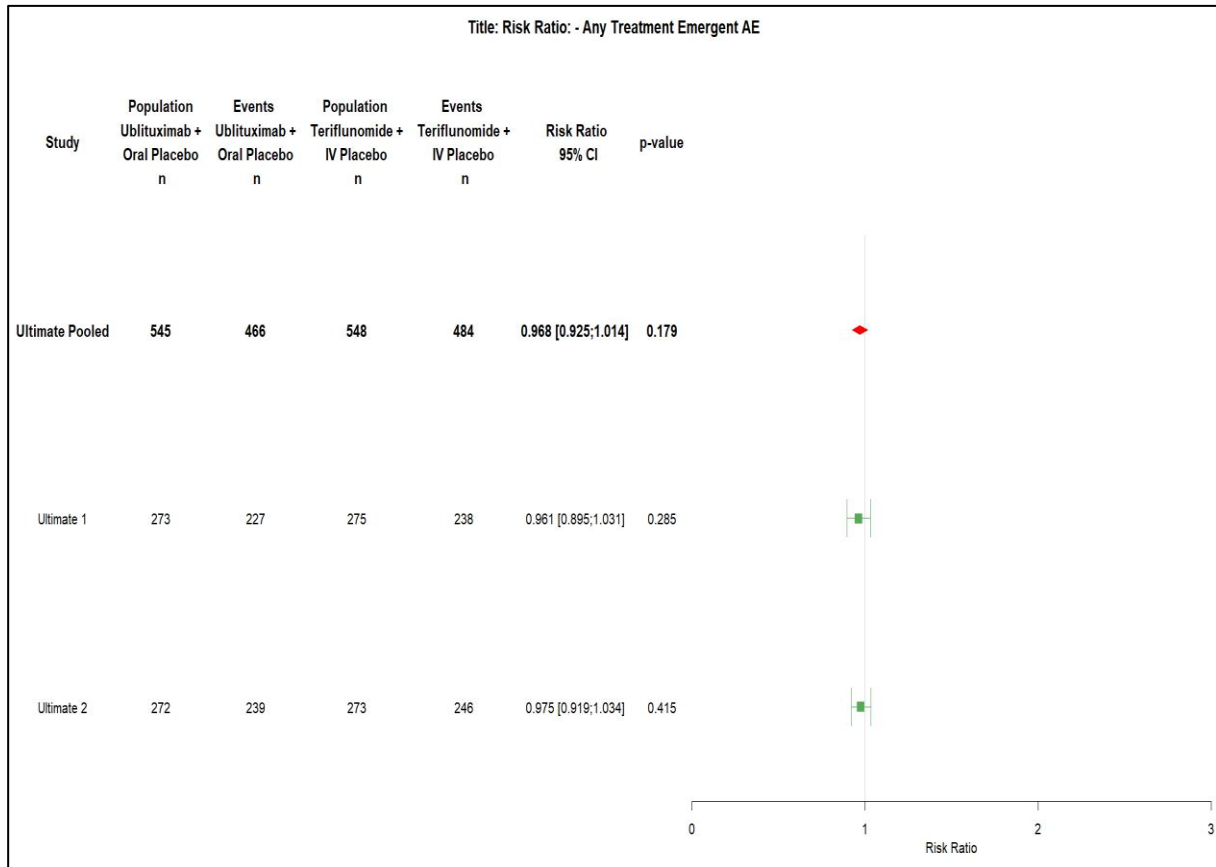


Abbildung 71: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* (*Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

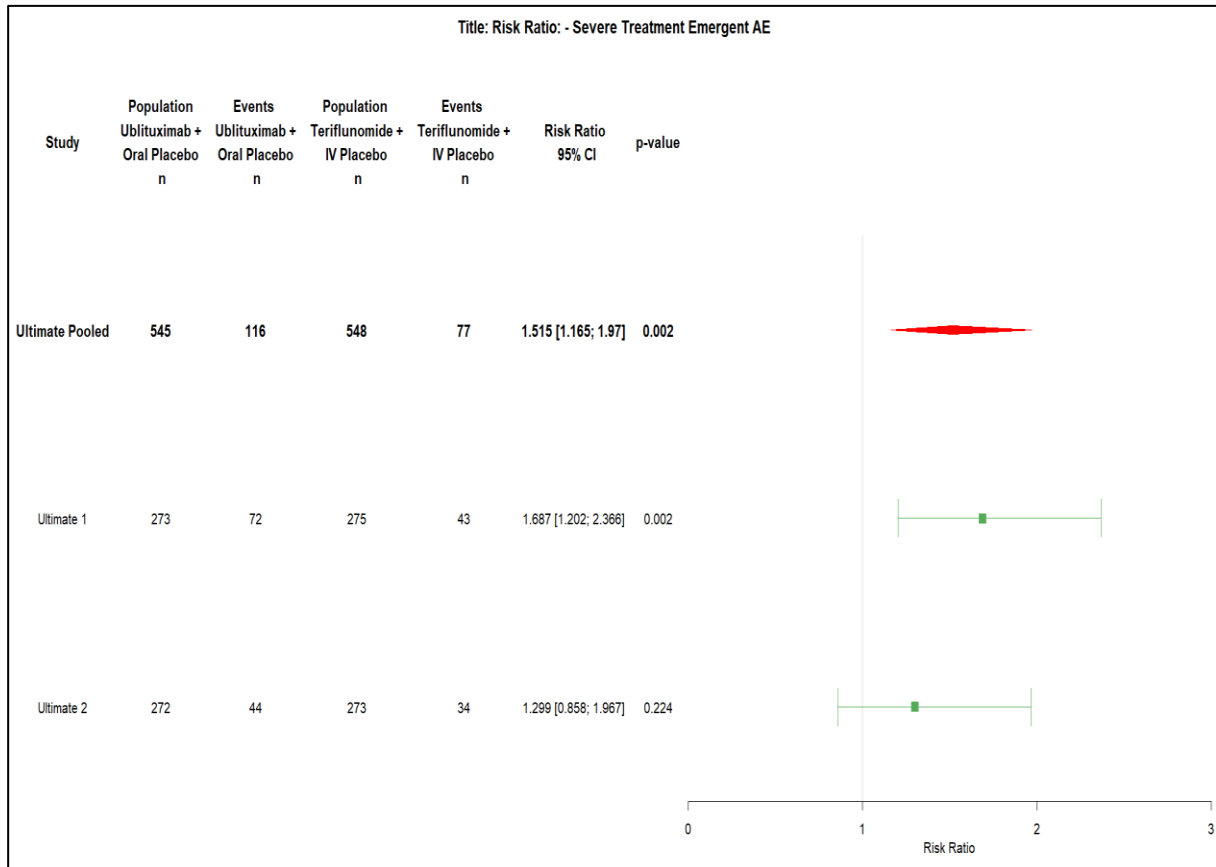


Abbildung 72: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

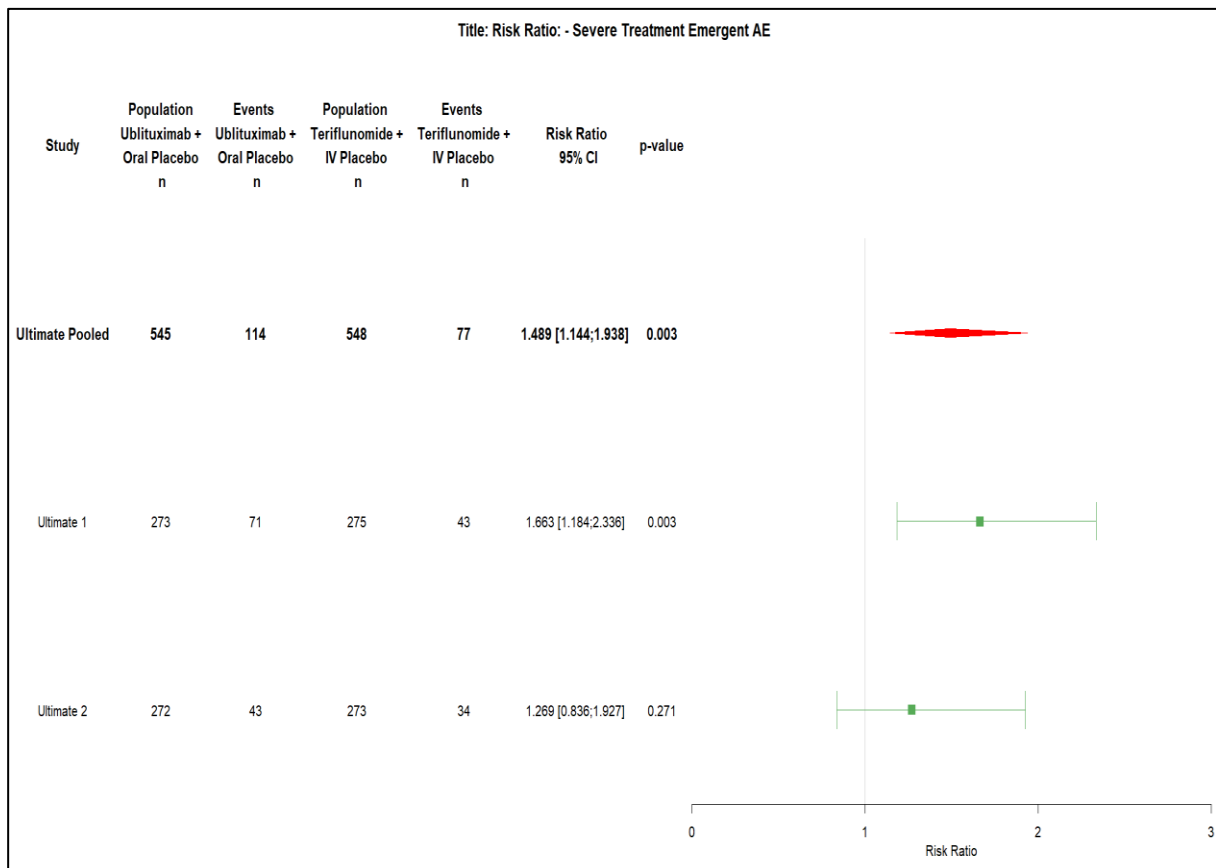


Abbildung 73: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

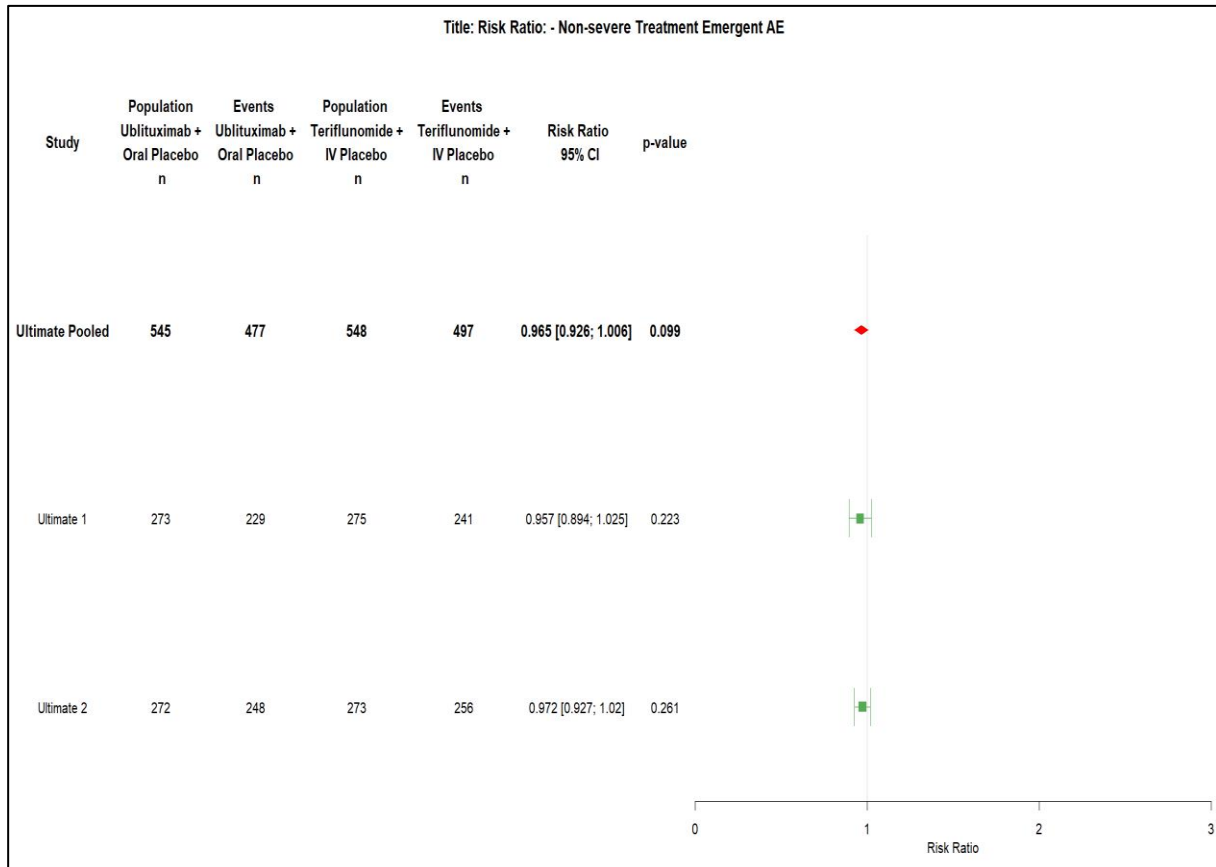


Abbildung 74: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

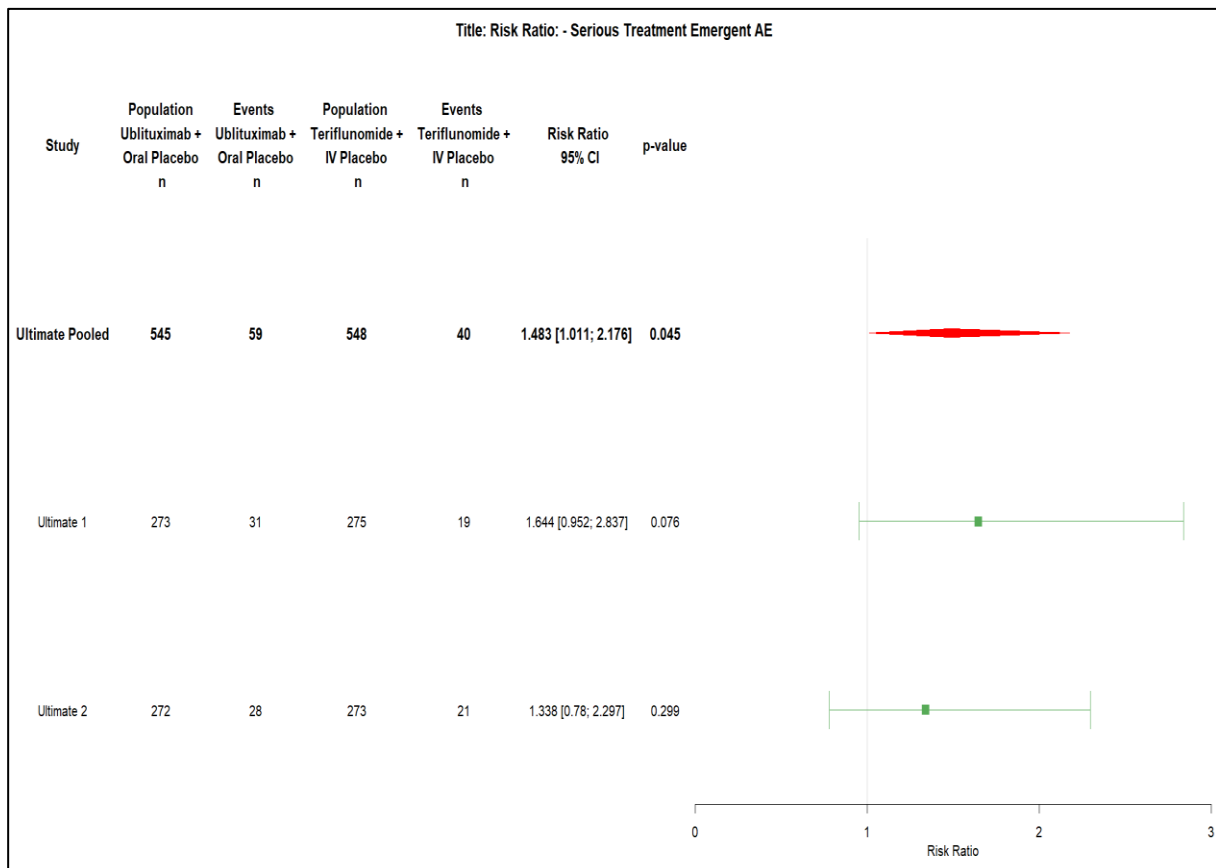


Abbildung 75: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* (*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

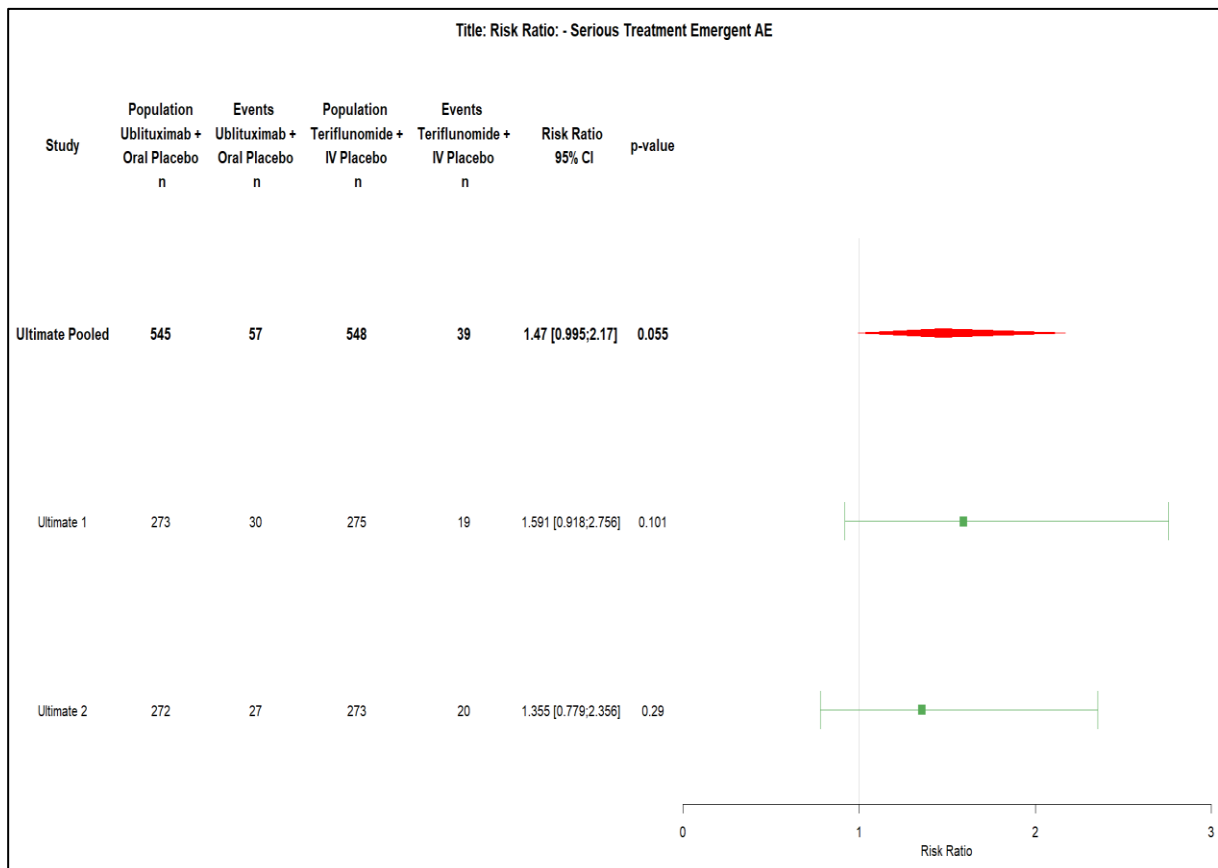


Abbildung 76: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* (*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

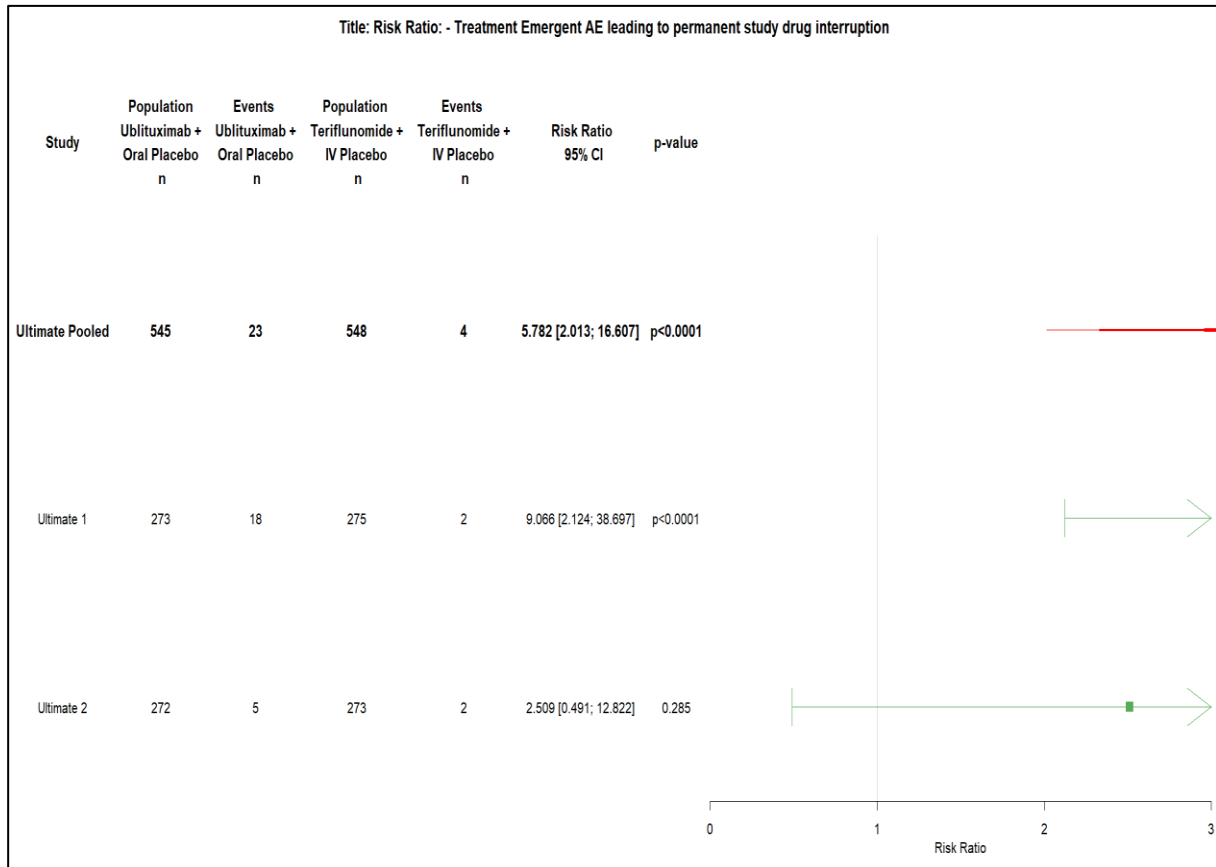


Abbildung 77: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* (Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

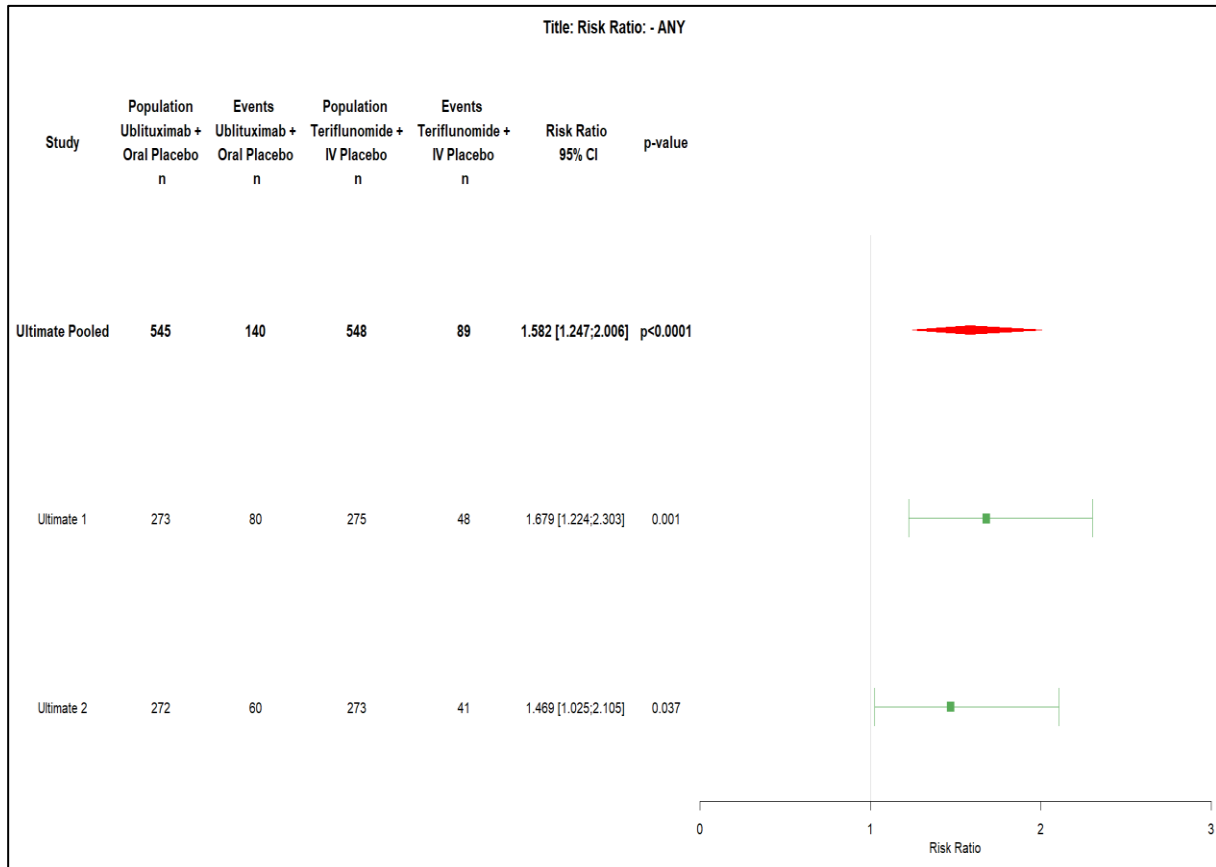


Abbildung 78: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (gesamt)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

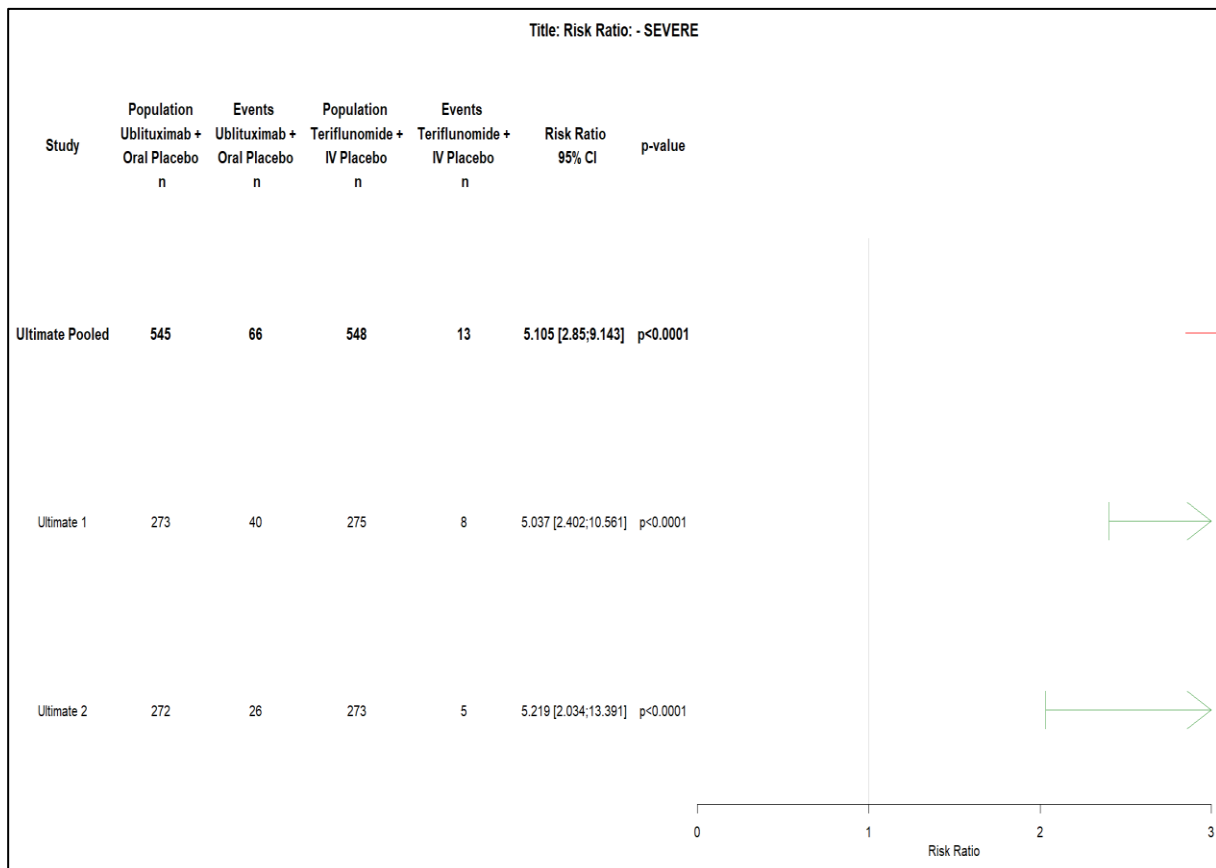


Abbildung 79: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

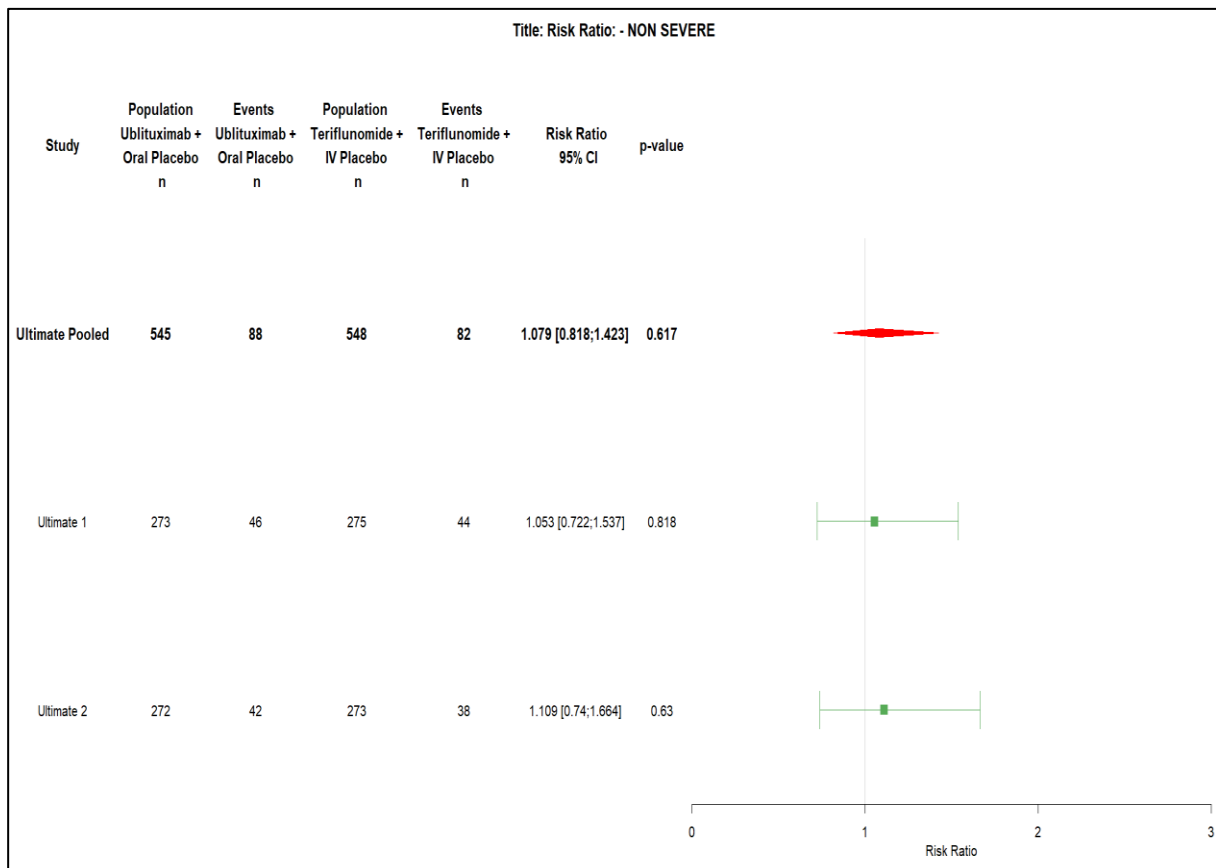


Abbildung 80: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (nicht schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

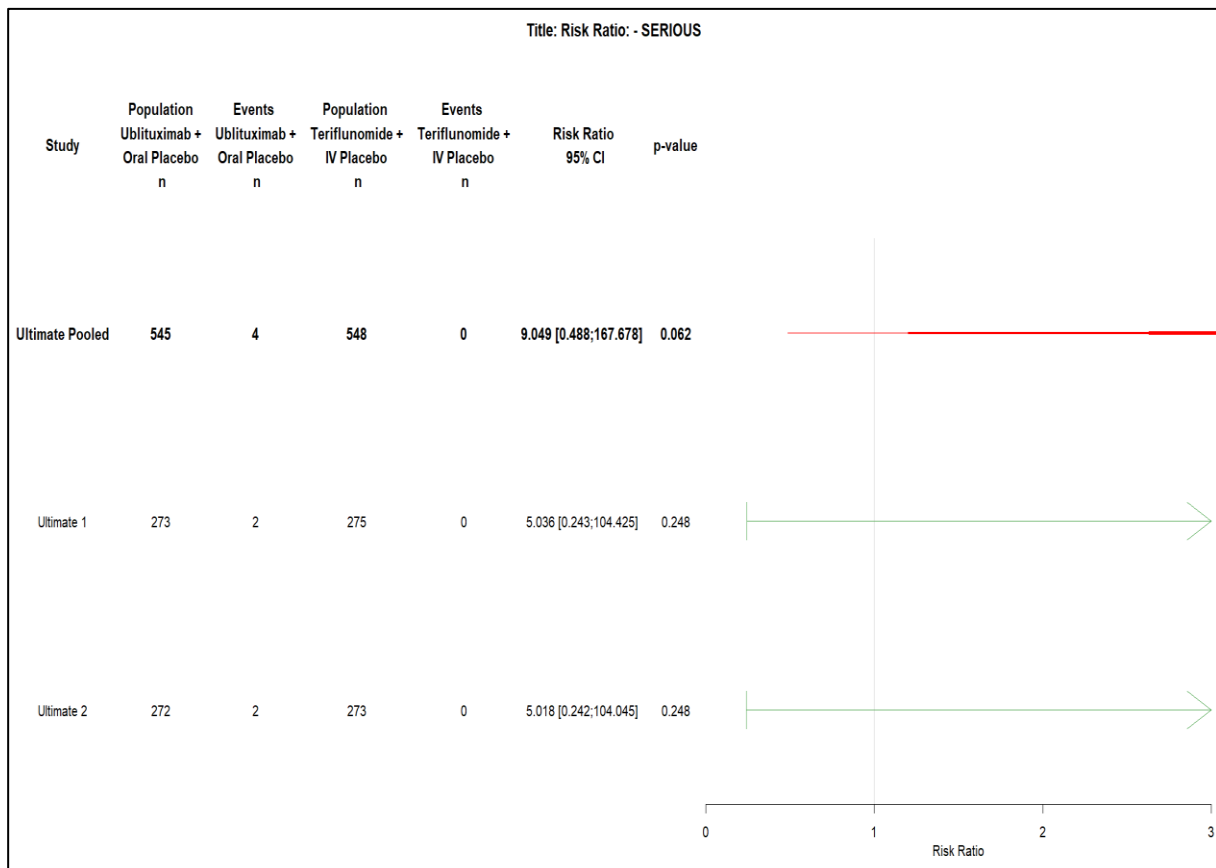


Abbildung 81: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwerwiegend)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

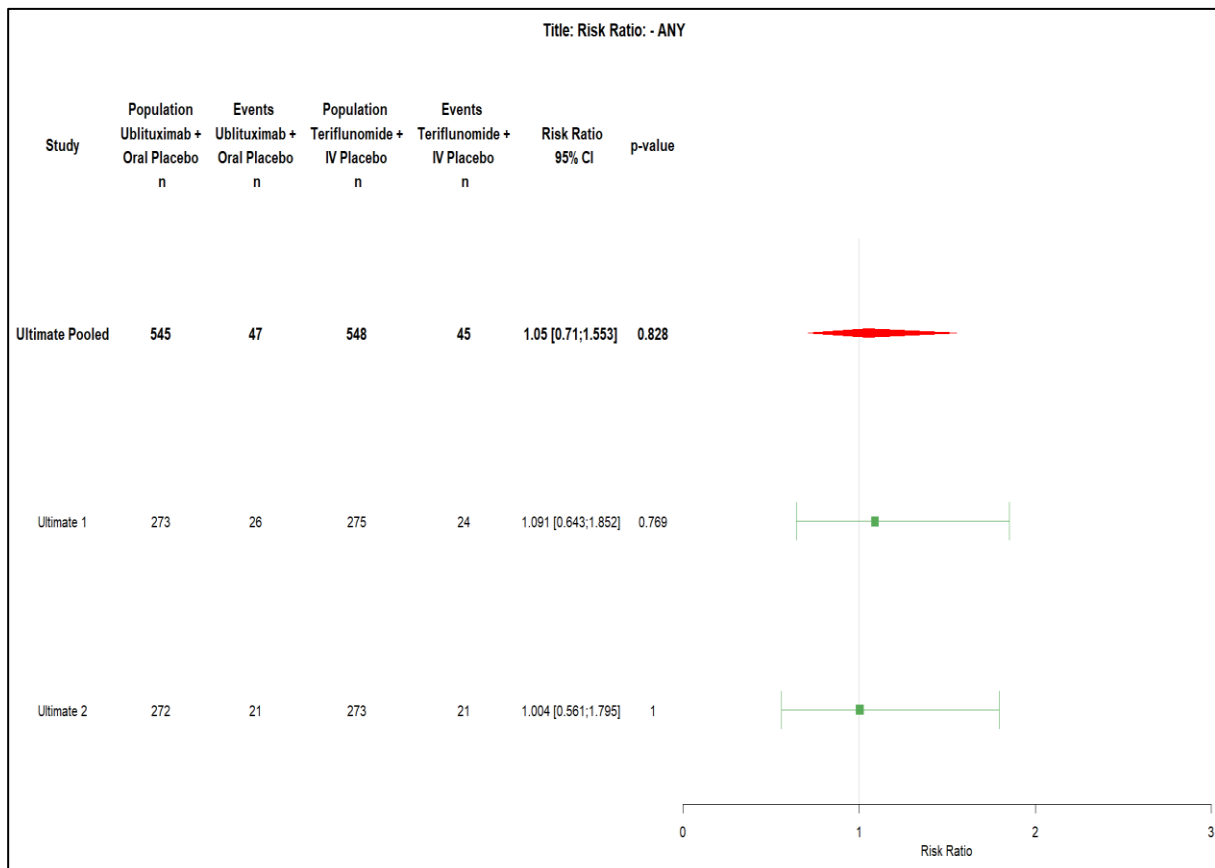


Abbildung 82: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (gesamt)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

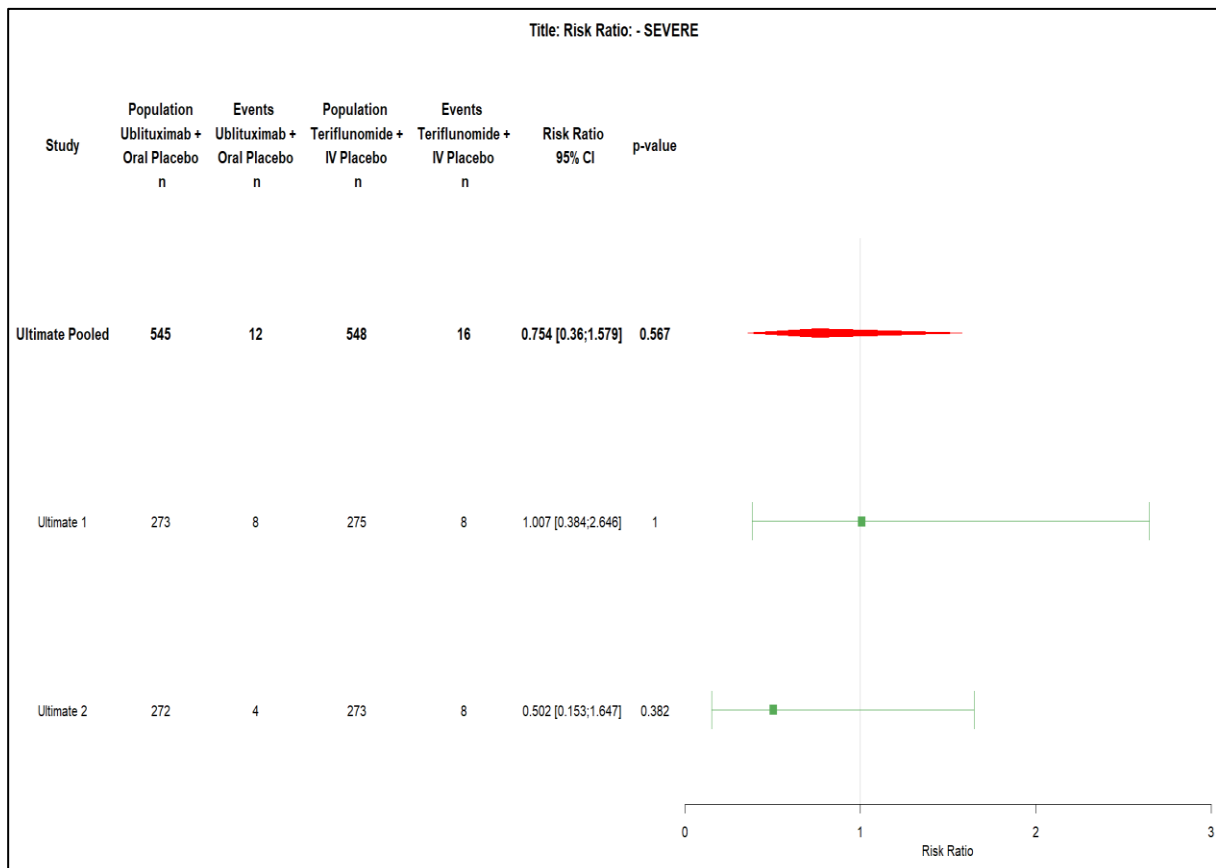


Abbildung 83: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

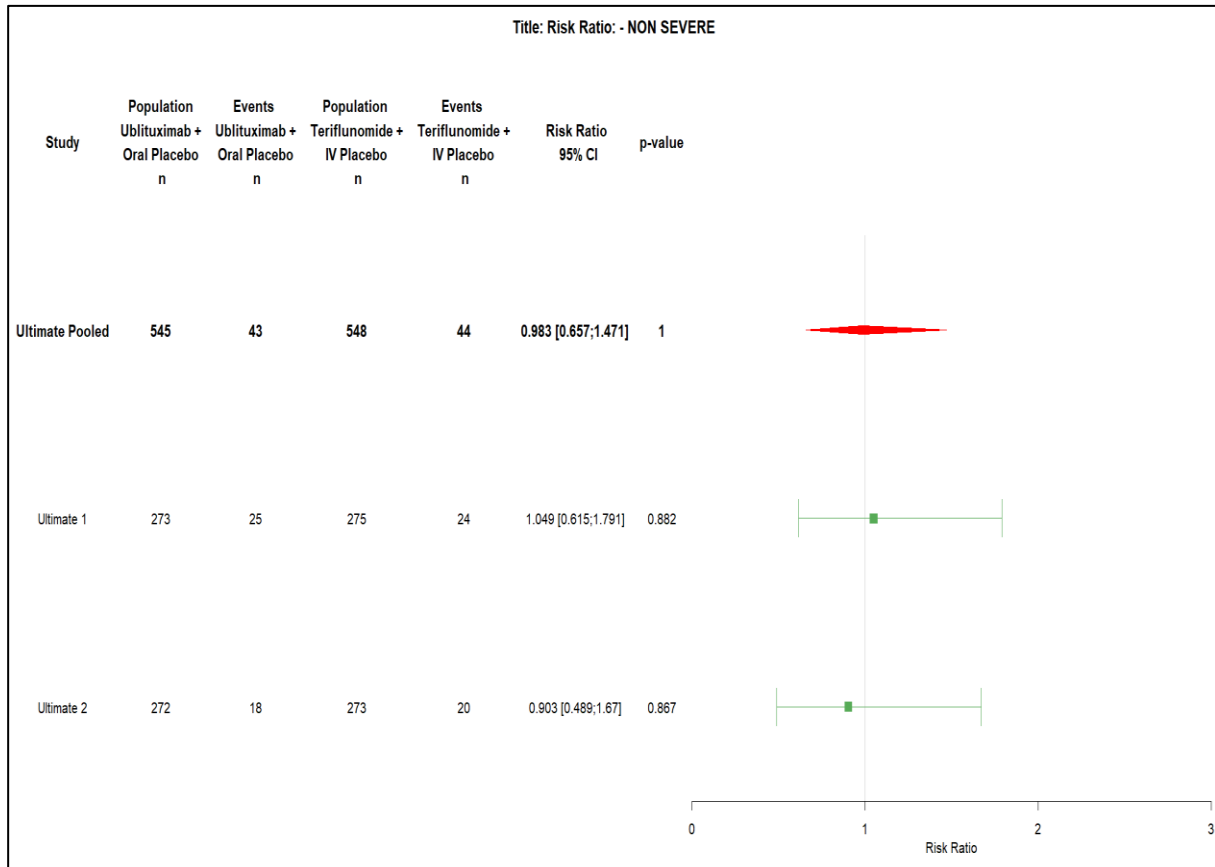


Abbildung 84: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Keine Ereignisse

Abbildung 85: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

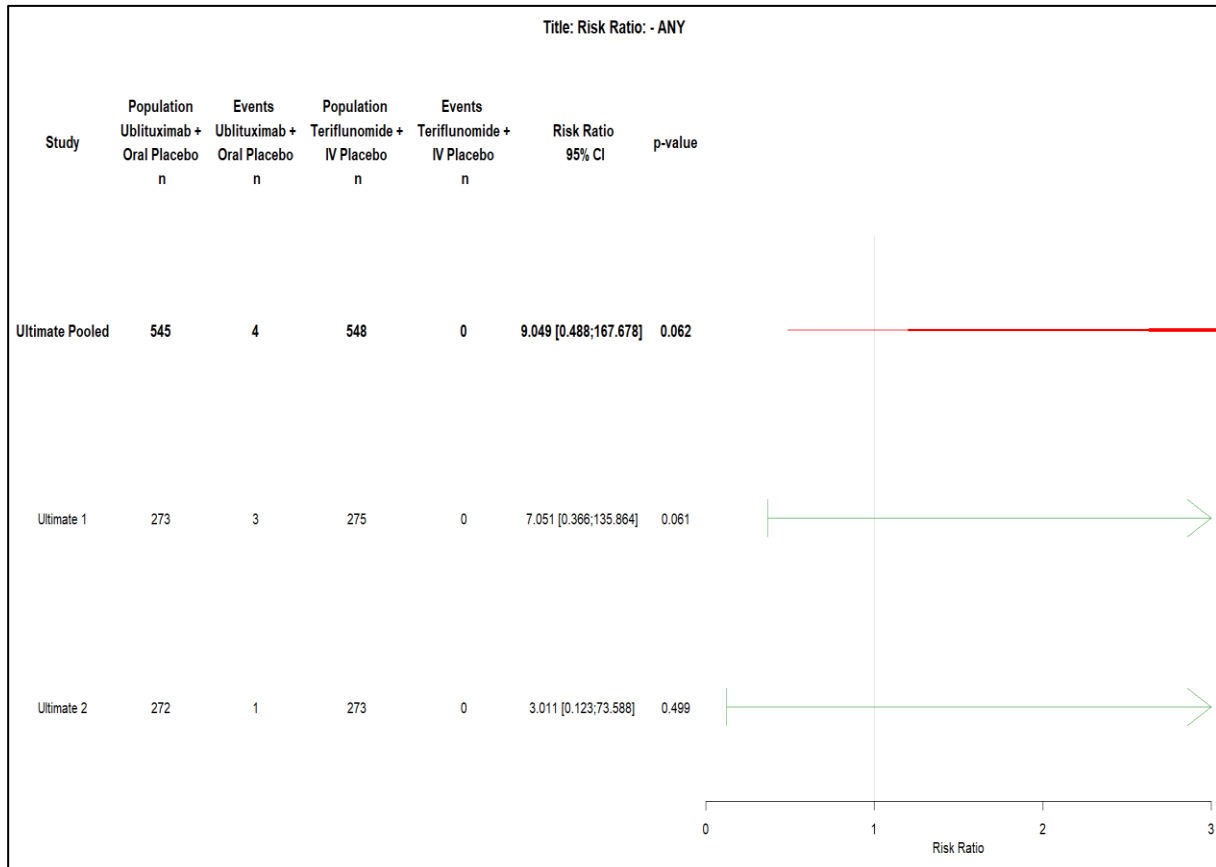


Abbildung 86: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (gesamt)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Keine Ereignisse

Abbildung 87: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

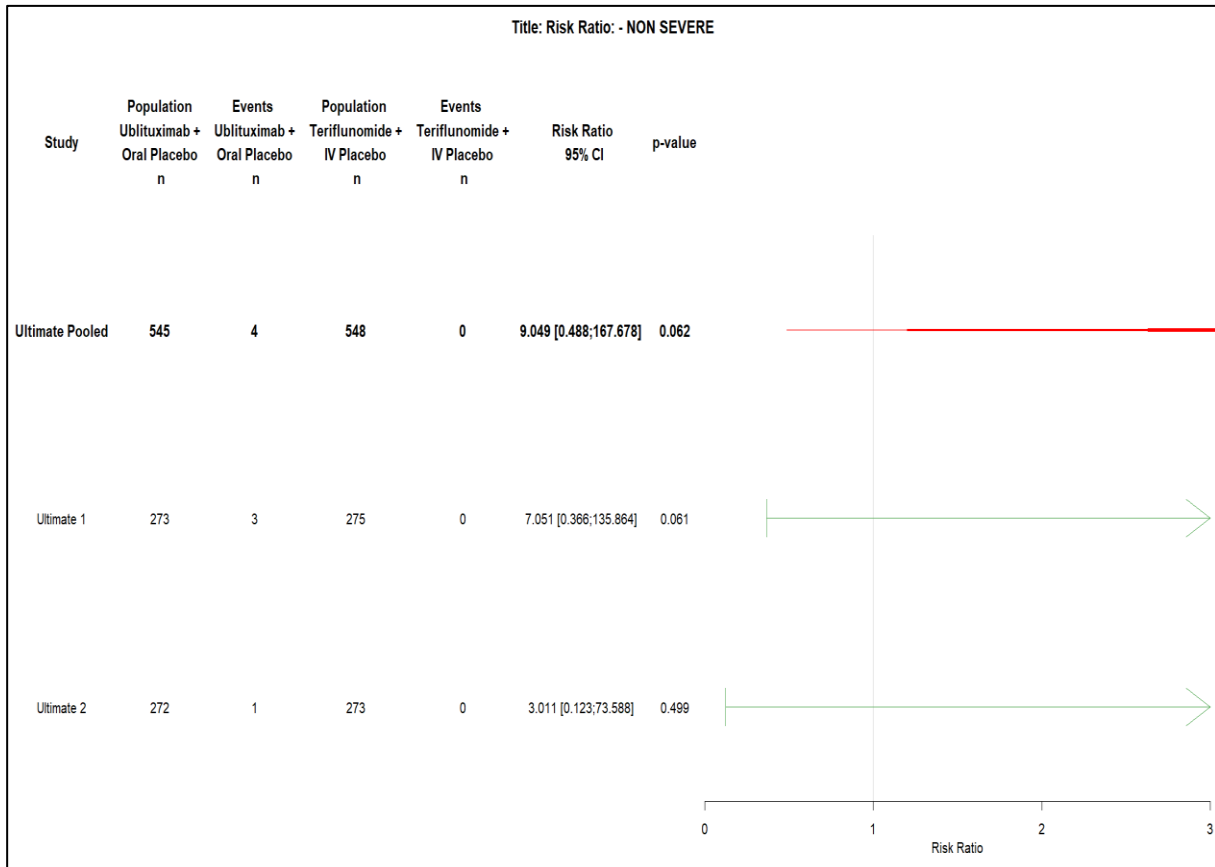


Abbildung 88: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Keine Ereignisse

Abbildung 89: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

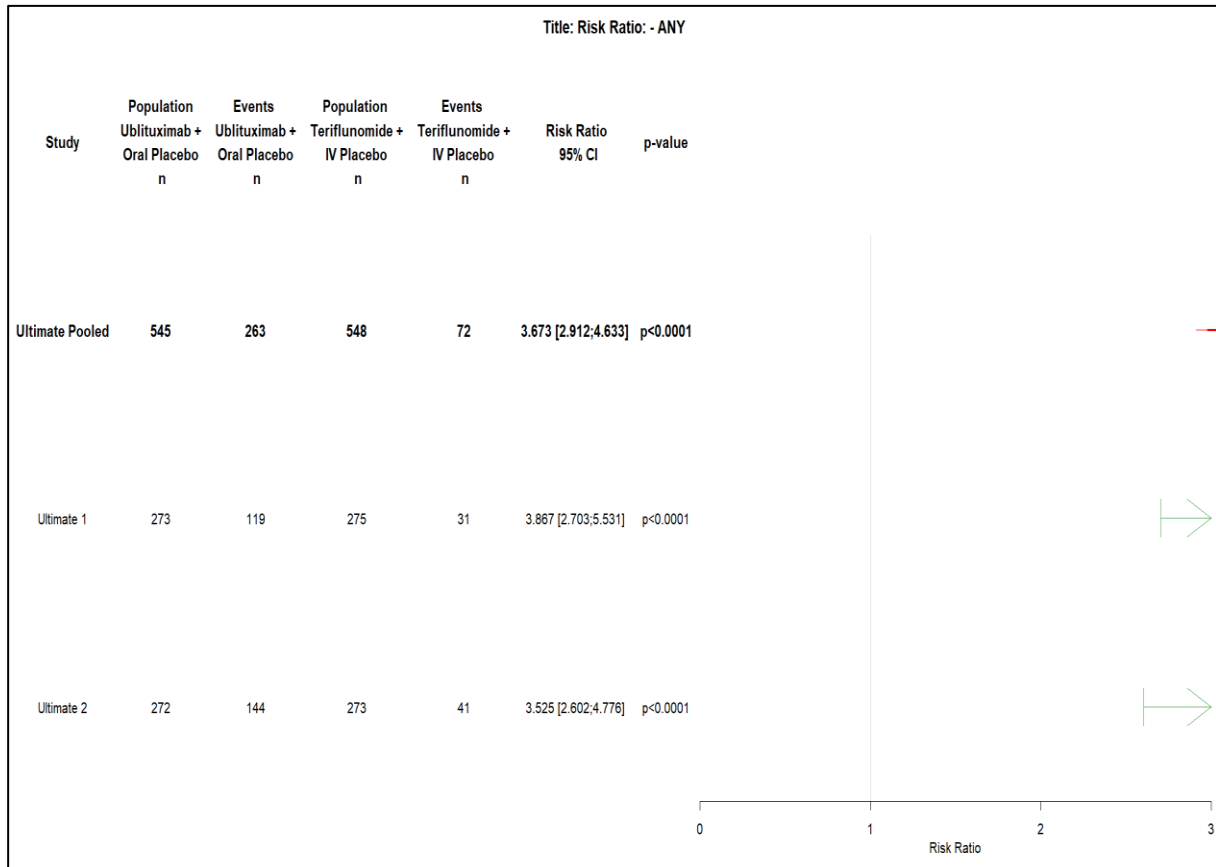


Abbildung 90: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

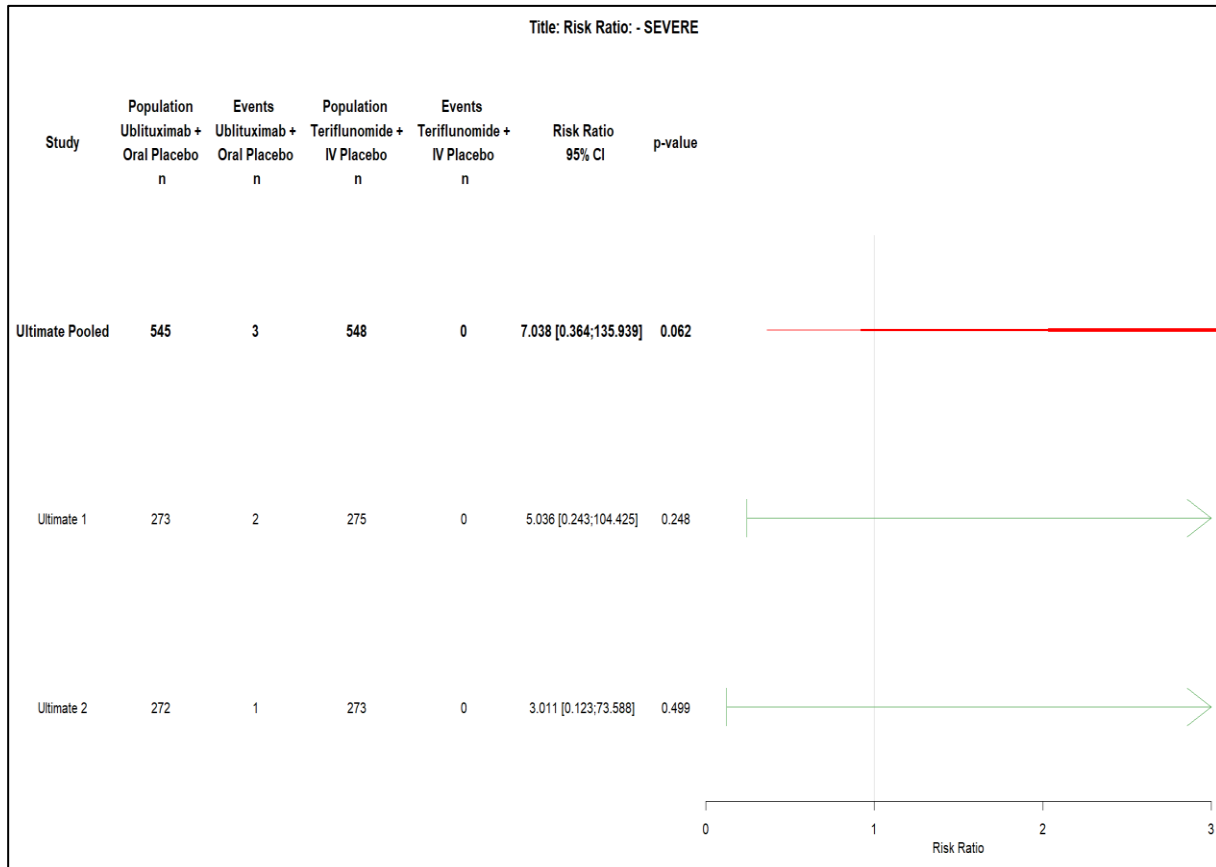


Abbildung 91: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

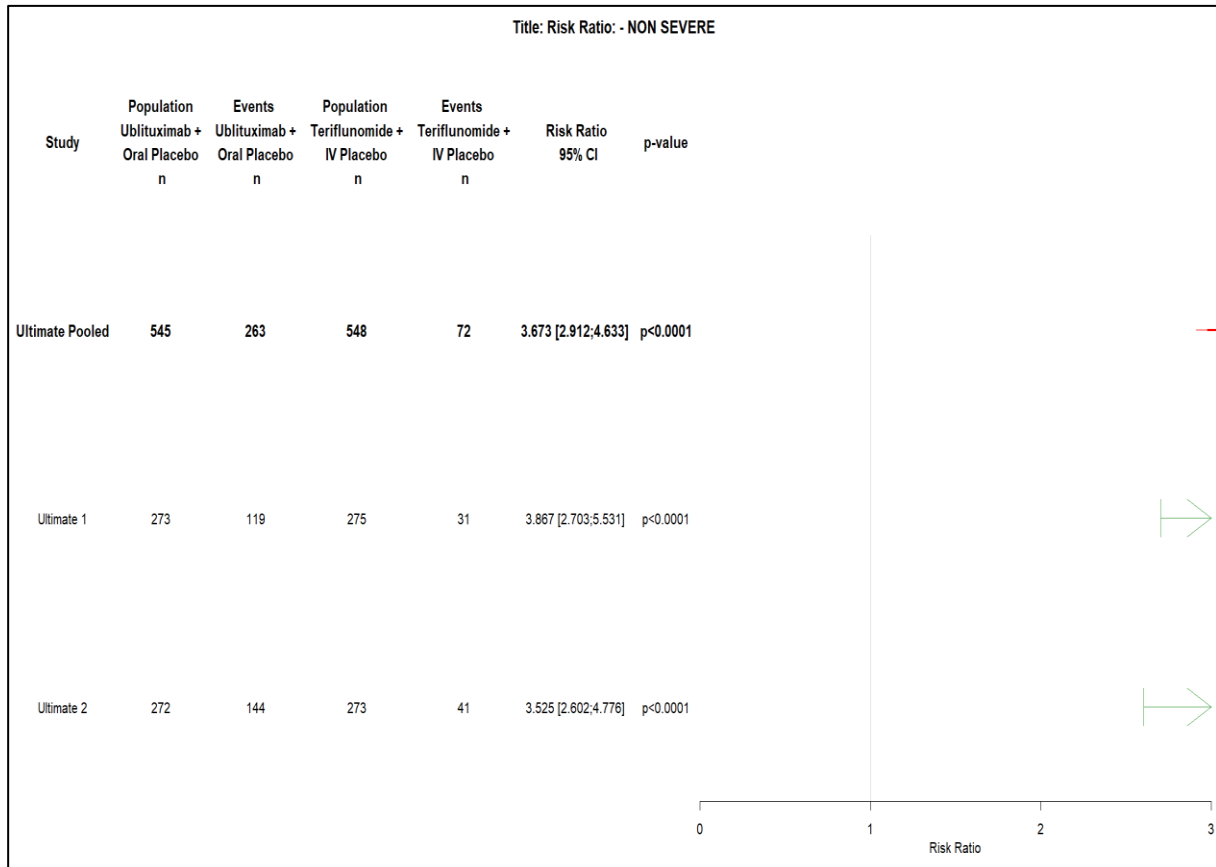


Abbildung 92: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

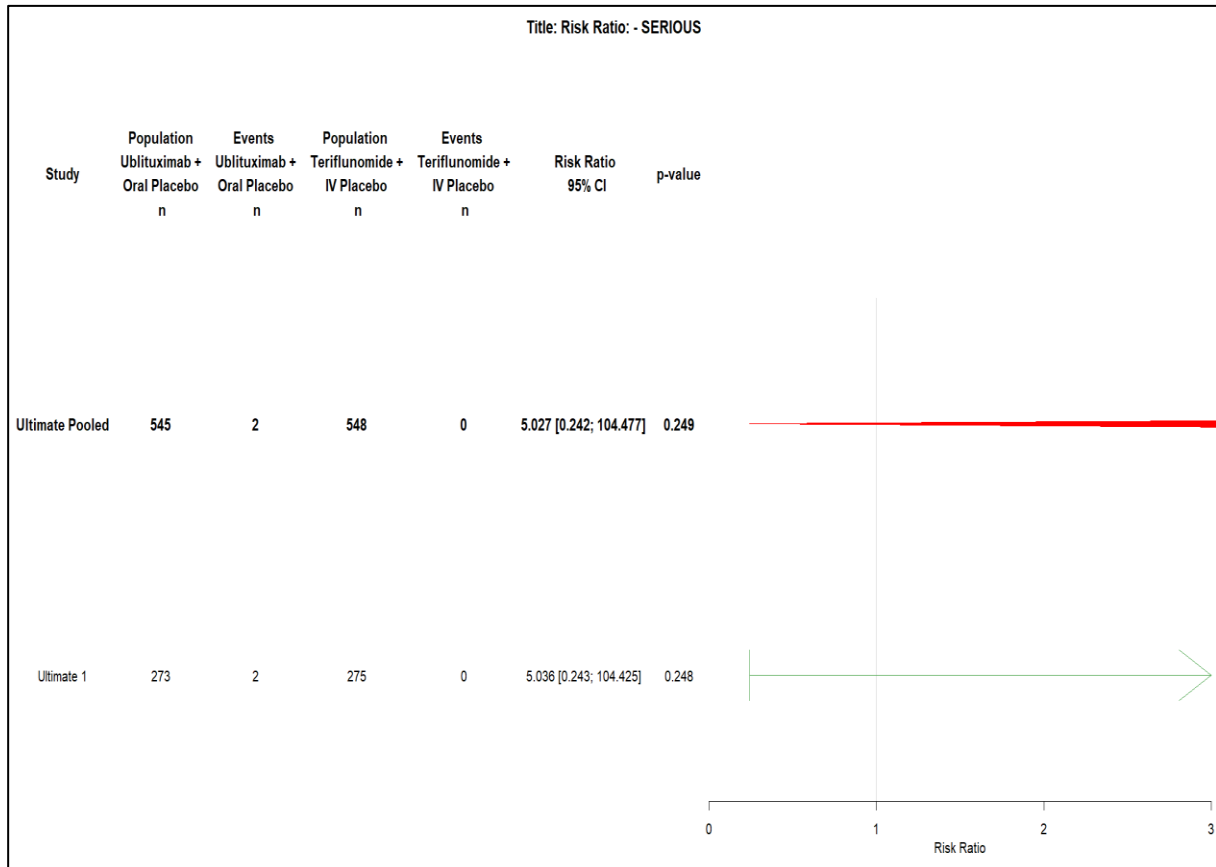


Abbildung 93: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

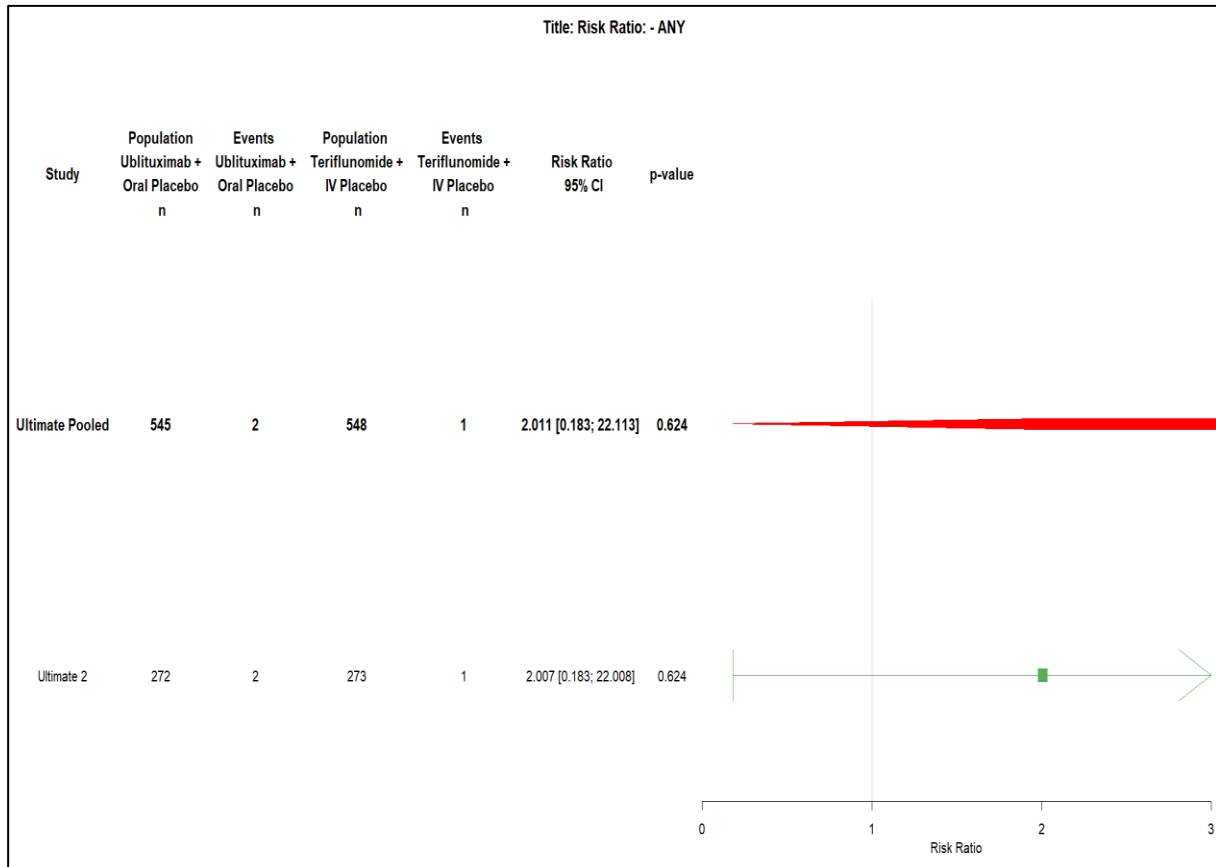


Abbildung 94: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

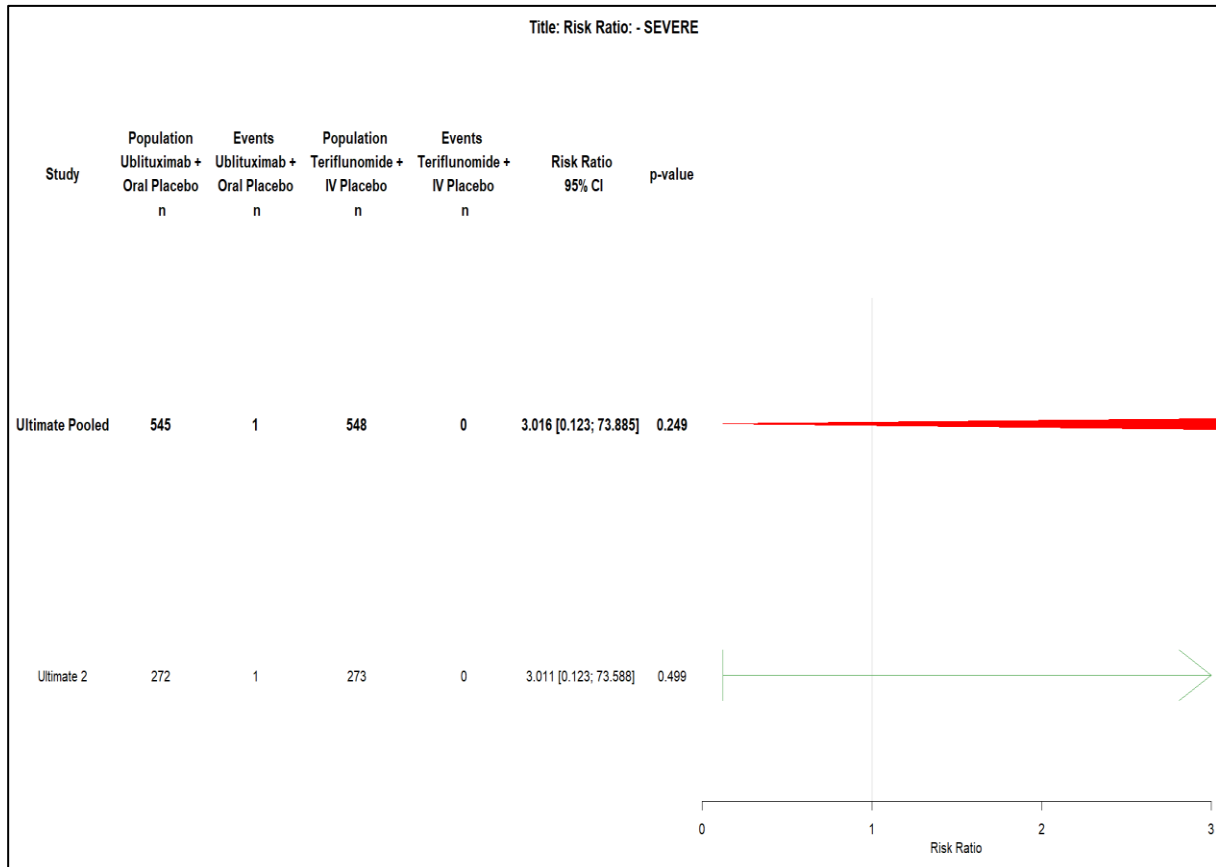


Abbildung 95: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

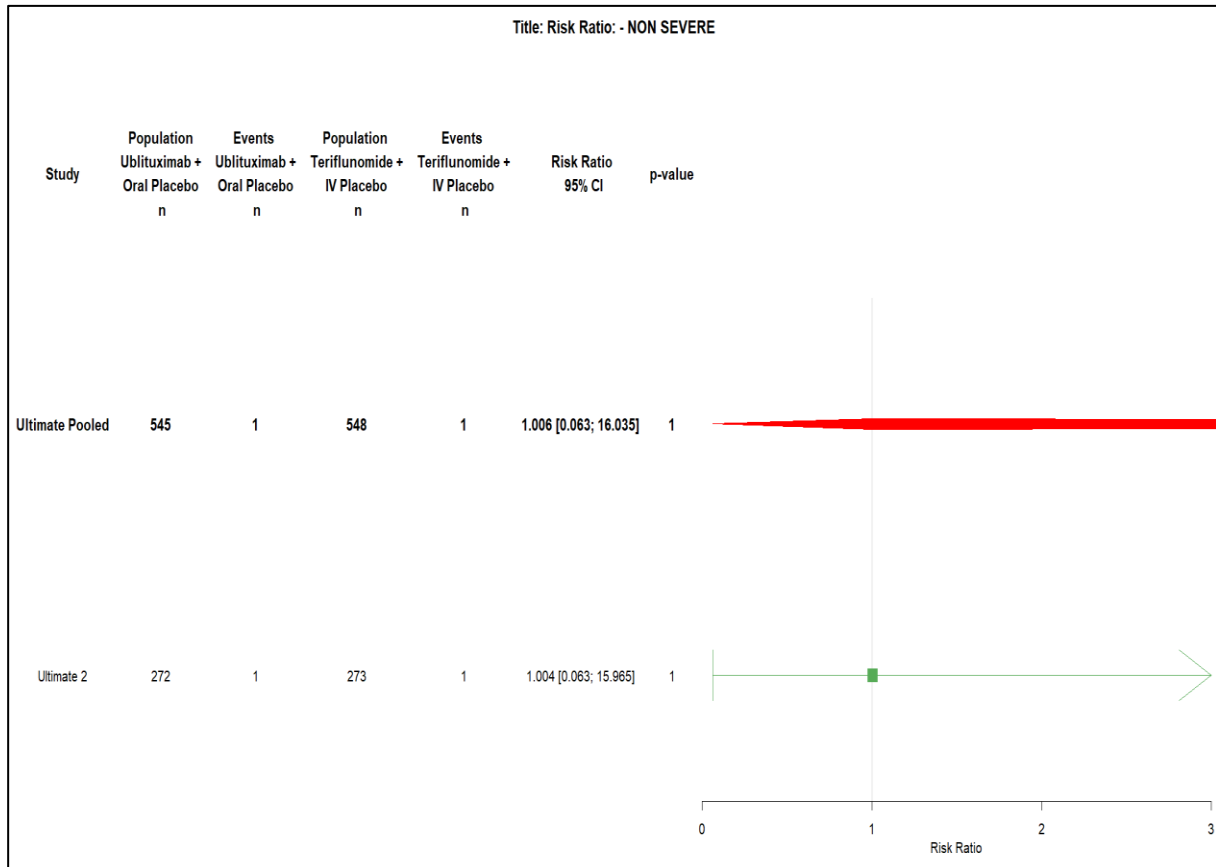


Abbildung 96: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

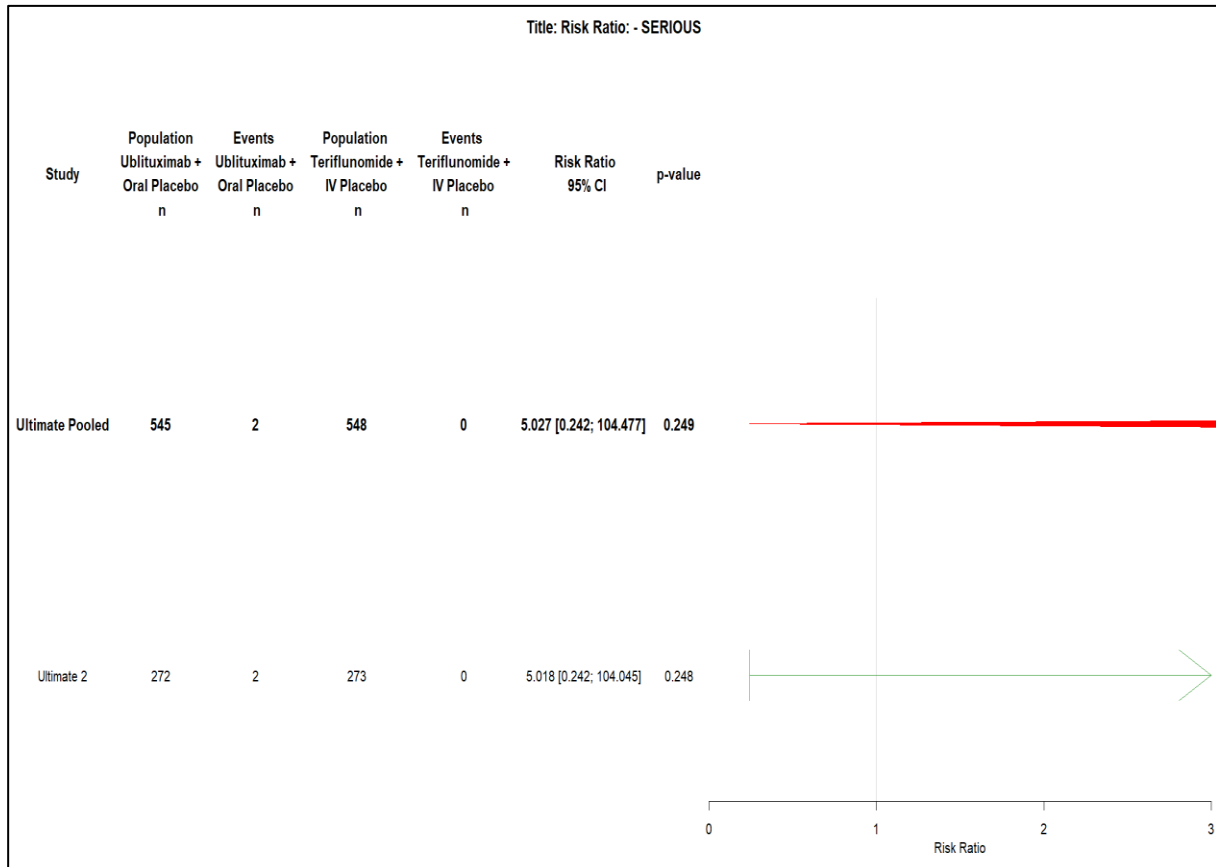


Abbildung 97: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

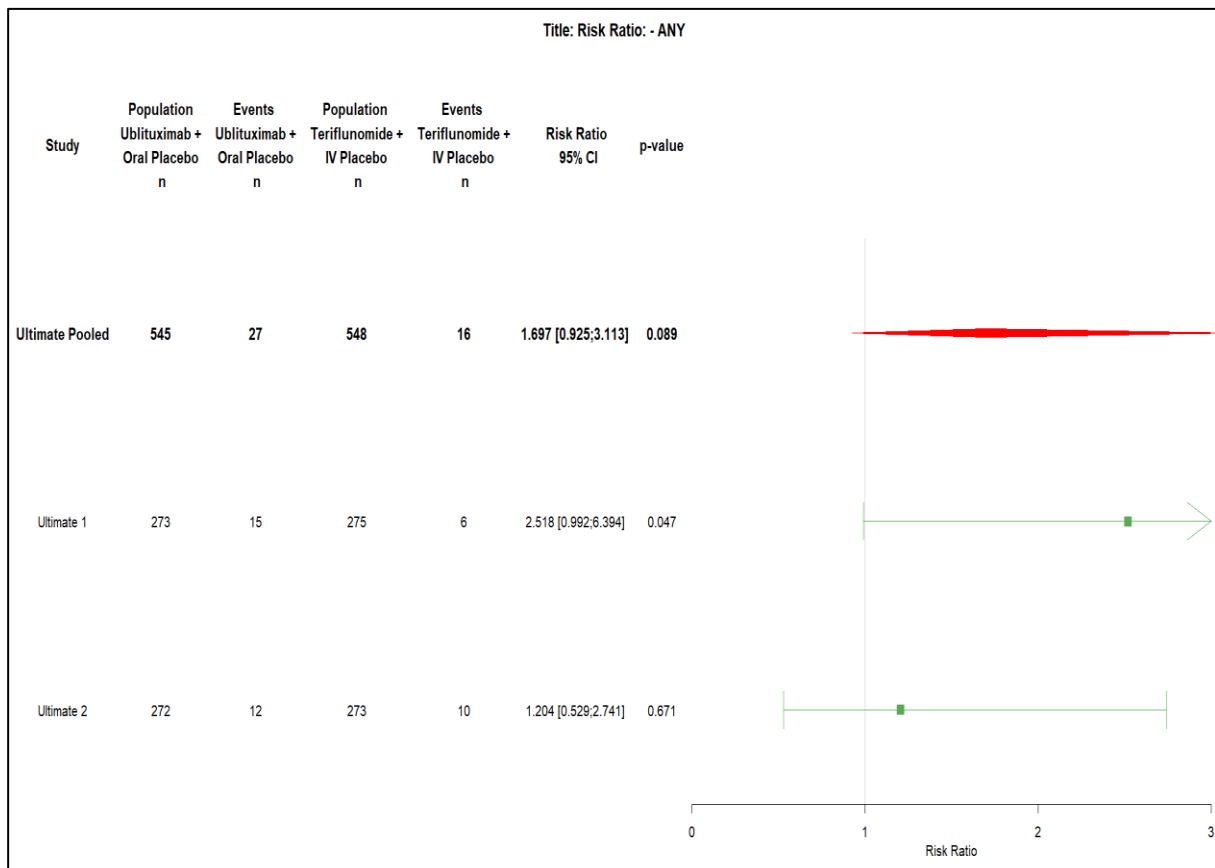


Abbildung 98: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

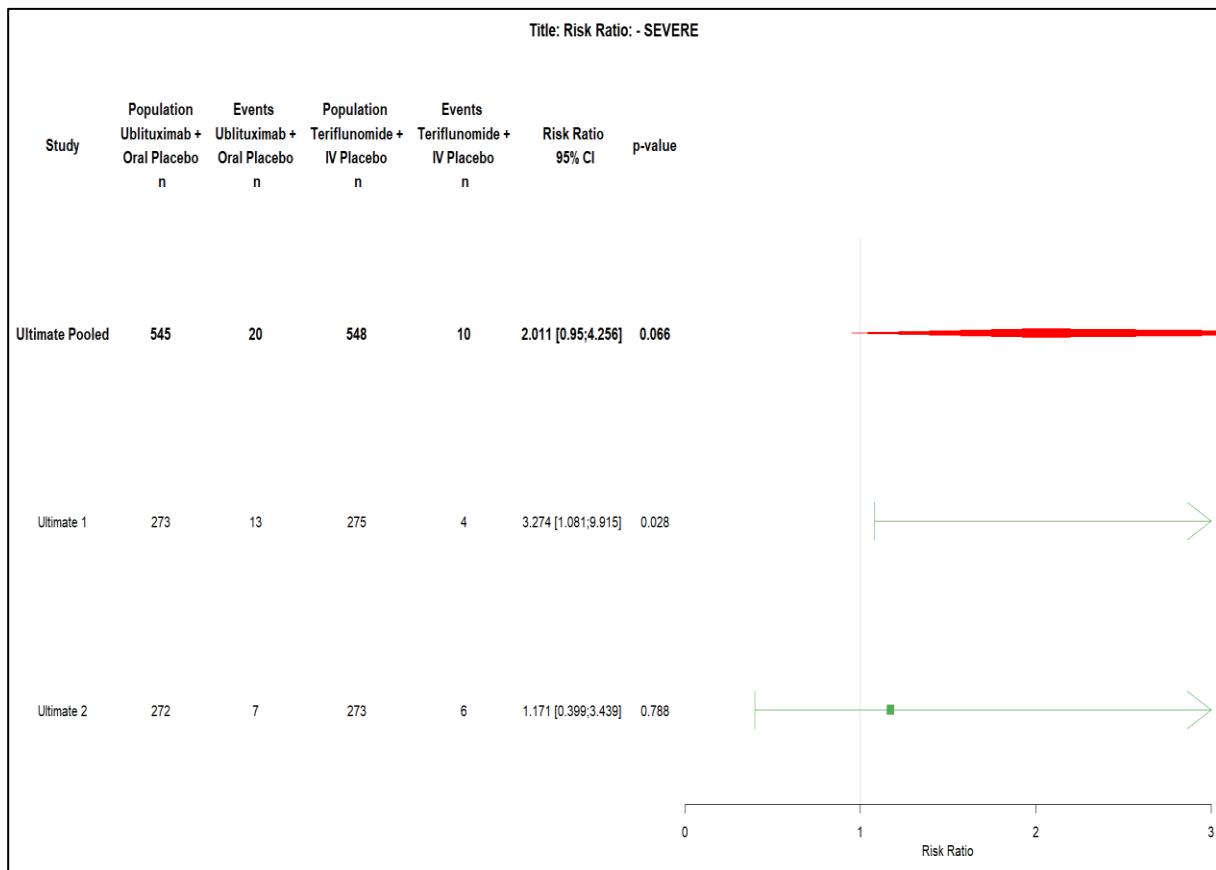


Abbildung 99: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

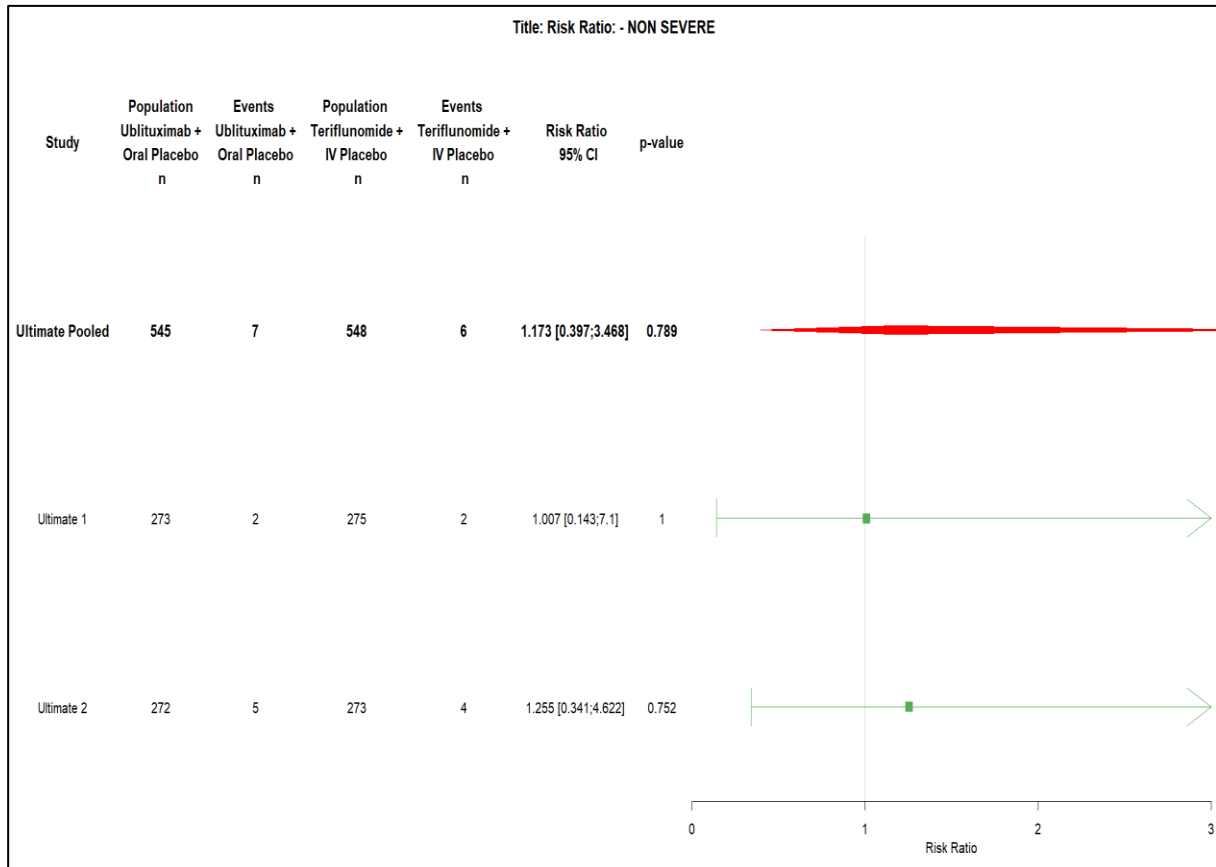


Abbildung 100: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

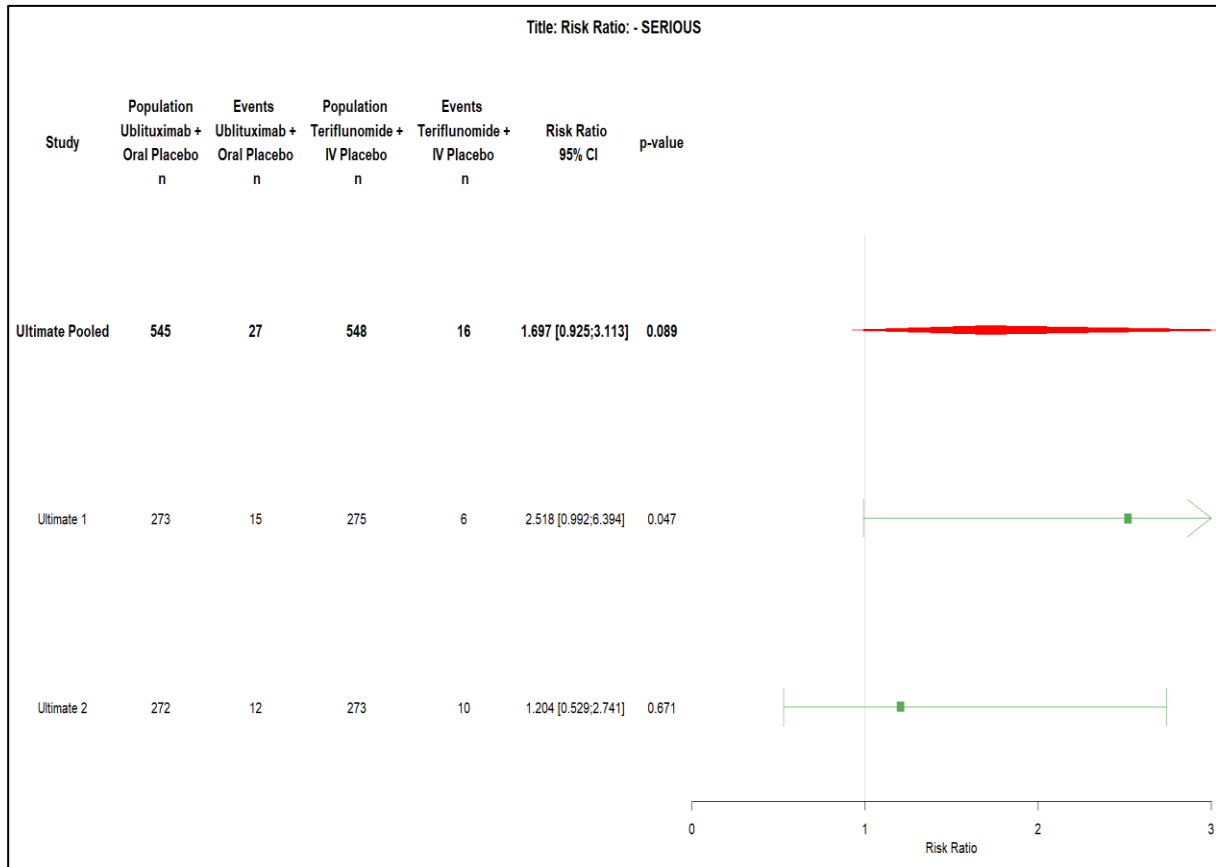


Abbildung 101: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse					
UE, n (%)	486 (89,2)	501 (91,4)	0,98 [0,94; 1,01]	0,77 [0,52; 1,16]	-2,25 [-5,76; 1,26]
				0,221	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
UE ohne krankheits- bezogene UE, n (%)	466 (85,5)	484 (88,3)	0,97 [0,92; 1,01]	0,78 [0,55; 1,11]	-2,82 [-6,81; 1,18]
				0,179	
Schwere UE, n (%) ^a	116 (21,3)	77 (14,1)	1,51 [1,16; 1,97]	1,65 [1,21; 2,27]	7,23 [2,73; 11,74]
				0,002	
Schwere UE ohne krankheitsbezogene UE, n (%)	114 (20,9)	77 (14,1)	1,49 [1,14; 1,94]	1,62 [1,18; 2,22]	6,87 [2,38; 11,35]
				0,003	
Nicht schwere UE, n (%) ^b	477 (87,5)	497 (90,7)	0,97 [0,93; 1,01]	0,72 [0,49; 1,06]	-3,17 [-6,86; 0,52]
				0,099	
SUE, n (%)	59 (10,8)	40 (7,3)	1,48 [1,01; 2,18]	1,54 [1,01; 2,35]	3,53 [0,13; 6,92]
				0,045	
SUE ohne krankheits- bezogene SUE, n (%)	57 (10,5)	39 (7,1)	1,47 [1,00; 2,17]	1,52 [1,00; 2,33]	3,34 [-0,01; 6,69]
				0,055	
Studienabbruch aufgrund von UE, n (%)	23 (4,2)	4 (0,7)	5,78 [2,01; 16,61]	5,99 [2,06; 17,44]	3,49 [1,66; 5,32]
				< 0,001	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: CTCAE-Grade 3 und höher. b: CTCAE-Grade 1 und 2.					

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Zytopenien, n (%)					
Gesamt	140 (25,7)	89 (16,2)	1,58 [1,25; 2,01]	1,78 [1,32; 2,40]	9,45 [4,65; 14,24]
				< 0,001	
Schwer	66 (12,1)	13 (2,4)	5,10 [2,85; 9,14]	5,67 [3,09; 10,41]	9,74 [6,72; 12,76]
				< 0,001	
Nicht schwer	88 (16,1)	82 (15,0)	1,08 [0,82; 1,42]	1,09 [0,79; 1,52]	1,18 [-3,11; 5,48]
				0,617	
Schwerwiegend	4 (0,7)	0 (0,0)	9,05 [0,49; 167,68]	9,12 [0,49; 169,73]	0,73 [-0,07; 1,53]
				0,062	
Hepatische Dysfunktion, n (%)					
Gesamt	47 (8,6)	45 (8,2)	1,05 [0,71; 1,55]	1,05 [0,69; 1,62]	0,41 [-2,88; 3,70]
				0,828	
Schwer	12 (2,2)	16 (2,9)	0,75 [0,36; 1,58]	0,75 [0,35; 1,60]	-0,72 [-2,59; 1,15]
				0,567	
Nicht schwer	43 (7,9)	44 (8,0)	0,98 [0,66; 1,47]	0,98 [0,63; 1,52]	-0,14 [-3,35; 3,07]
				1,000	
Schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Hypogammaglobulinämie, n (%)					
Gesamt	4 (0,7)	0 (0,0)	9,05 [0,49; 167,68]	9,12 [0,49; 169,73]	0,73 [-0,07; 1,53]
				0,062	
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)			
Nicht schwer	4 (0,7)	0 (0,0)	9,05 [0,49; 167,68]	9,12 [0,49; 169,73]	0,73 [-0,07; 1,53]
				0,062	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Schwerwiegend	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)					
Gesamt	263 (48,3)	72 (13,1)	3,67 [2,91; 4,63]	6,17 [4,57; 8,32]	35,12 [30,06; 40,18]
				< 0,001	
Schwer	3 (0,6)	0 (0,0)	7,04 [0,36; 135,94]	7,08 [0,36; 137,34]	0,55 [-0,17; 1,27]
				0,062	
Nicht schwer	263 (48,3)	72 (13,1)	3,67 [2,91; 4,63]	6,17 [4,57; 8,32]	35,12 [30,06; 40,18]
				< 0,001	
Schwerwiegend	2 (0,4)	0 (0,0)	5,03 [0,24; 104,48]	5,05 [0,24; 105,35]	0,37 [-0,25; 0,99]
				0,249	
Maligne Erkrankungen, n (%)					
Gesamt	2 (0,4)	1 (0,2)	2,01 [0,18; 22,11]	2,01 [0,18; 22,28]	0,18 [-0,44; 0,81]
				0,624	
Schwer	1 (0,2)	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,88]	3,02 [0,12; 74,35]	0,18 [-0,32; 0,69]
				0,249	
Nicht schwer	1 (0,2)	1 (0,2)	1,01 [0,06; 16,03]	1,01 [0,06; 16,12]	0,00 [-0,51; 0,51]
				1,000	
Schwerwiegend	2 (0,4)	0 (0,0)	5,03 [0,24; 104,48]	5,05 [0,24; 105,35]	0,37 [-0,25; 0,99]
				0,249	
Schwerwiegende Infektionen, n (%)					
Gesamt	27 (5,0)	16 (2,9)	1,70 [0,92; 3,11]	1,73 [0,92; 3,25]	2,03 [-0,27; 4,34]
				0,089	
Schwer	20 (3,7)	10 (1,8)	2,01 [0,95; 4,26]	2,05 [0,95; 4,42]	1,84 [-0,09; 3,78]
				0,066	
Nicht schwer	7 (1,3)	6 (1,1)	1,17 [0,40; 3,47]	1,18 [0,39; 3,52]	0,19 [-1,10; 1,48]
				0,789	

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Schwerwiegend	27 (5,0)	16 (2,9)	1,70 [0,92; 3,11]	1,73 [0,92; 3,25] 0,089	2,03 [-0,27; 4,34]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Gesamtraten

In der gepoolten Auswertung der Studien ULTIMATE I und II haben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt für die Gesamtrate der schweren UE (RR 1,51; 95%-KI [1,16; 1,97]; $p = 0,002$), für die Gesamtrate der SUE (RR 1,48; 95%-KI [1,01; 2,18]; $p = 0,045$) und für die Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE (RR 5,78; 95%-KI [2,01; 16,61]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-68). In der Bewertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der schweren UE (RR 1,49; 95%-KI [1,14; 1,94]; $p = 0,003$) (Tabelle 4-68).

Hinsichtlich der Bewertung des Ergebnisses zur Gesamtrate der schweren UE ist zu berücksichtigen, dass im Ublituximab-Arm ($n = 116$) hierzu die Ereignisse „Lymphopenie“ ($n = 22$) und „verminderte Lymphozyten-Werte“ ($n = 30$) maßgeblich beitragen (siehe Anhang 4-H). Diese Ereignisse werden bereits im UE von besonderem Interesse „Zytopenien“ aufgegriffen. Unter Korrektur dieser Doppelerfassung (Auswertung der Gesamtrate der schweren UE ohne Berücksichtigung von Lymphopenien bzw. Zytopenien) ergäben sich hinsichtlich der schweren UE zwischen Ublituximab und Teriflunomid vergleichbare Gesamtraten (siehe Anhang 4-K). Die klinische Einordnung der verminderten Lymphozyten-Werte wird in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben. Sowohl die klinische Einordnung als auch die vorliegende Doppelerfassung dieser Lymphopenie-bezogenen Ereignisse in der Gesamtrate der schweren UE sowie als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse „Zytopenien“ ist bei der Bewertung des Zusatznutzens entsprechend zu berücksichtigen.

Zudem zeigte sich eine wesentliche Überschneidung hinsichtlich der von der Gesamtrate der schweren UE und der Gesamtrate der SUE umfassten Ereignisse (siehe Anhang 4-K). Von den insgesamt 145 verschiedenen Ereignissen (ohne Mehrfachnennungen), die als schwere UE und/oder SUE erfasst wurden, wurden 37 (25,5 %) ausschließlich als schwerwiegende und 55 (37,9 %) ausschließlich als schwere UE dokumentiert. Die übrigen 53 Ereignisse (36,6%) wurden sowohl als schwerwiegend als auch als schwer klassifiziert. Hinsichtlich dieser Überschneidung zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbare Anteilswerte (siehe Anhang 4-K). Diese Doppelerfassung ist ebenso bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

Die Auswertung der Studienabbrüche nach SOC/PT (Anhang 4-H) ergab keine besondere Häufung bestimmter Ereignisse auf PT-Ebene.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse haben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben (Tabelle 4-69):

- Zytopenien insgesamt (RR 1,58; 95%-KI [1,25; 2,01]; $p < 0,001$)
- Schwere Zytopenien (RR 5,10; 95%-KI [2,85; 9,14]; $p < 0,001$)
- Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$)
- Nicht schwere infusionsbedingte Reaktionen (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$)

Hinsichtlich maligner Erkrankungen, hepatischer Dysfunktionen und Hypogammaglobulinämien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Zytopenien

Bei den im Ublituximab-Arm aufgetretenen Zytopenien ($n = 140$; 25,7 %) handelt es sich im Wesentlichen um Lymphopenien ($n = 53$; 9,7 %) bzw. verminderte Lymphozyten-Werte ($n = 49$; 9,0 %).

Diese in den ULTIMATE-Studien aufgetretenen Lymphopenien sind auf entsprechende Wirkungen von Ublituximab auf das Knochenmark zurückzuführen: Bei Ublituximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der selektiv gegen CD20-exprimierende Zellen gerichtet ist und eine zelluläre Zytolyse von B-Zellen bewirkt [50]. Diese Ublituximab-induzierte B-Zell-Depletion geht klinisch einher mit einer effizienten Senkung der Schubrate (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Obgleich die in den Studien aufgetretenen Lymphopenien im Kontext der klinischen Studie als unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, handelt es sich im vorliegenden Fall vielmehr um den Nachweis des biologischen Wirkmechanismus von Ublituximab, der vornehmlich bereits mit der ersten Ublituximab-Infusion eintritt (siehe Abbildung 102). Bei lediglich 3 Patienten führten Zytopenie-Ereignisse zu einem Abbruch der Studienmedikation, davon bei nur 1 Patienten aufgrund einer Lymphopenie. Bei den Lymphopenien handelt es sich somit um erwünschte und in der Regel gut tolerierbare Ereignisse, die eine langfristige Freiheit von Krankheitsschüben ermöglichen.

Die in den Studien aufgetretenen Lymphopenien bzw. verminderten Lymphozyten-Werte wurden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und waren für die Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Diese UE sind somit zunächst Laborbefunde, die für die Patienten erst dann klinisch relevant werden, wenn sich daraus Symptome bzw. Folgekomplikationen entwickeln. Inwiefern dies in den ULTIMATE-Studien der Fall war, wird nachfolgend beschrieben:

Abgesehen von der erwünschten krankheitsmodifizierenden Wirkung werden auftretende Lymphopenien klinisch relevant, wenn das Immunsystem der Patienten dadurch derart geschwächt ist, dass vermehrt Infektionen auftreten. Diesbezüglich zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ublituximab und Teriflunomid in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (jeweils RR [95%-KI]: jeglicher Schweregrad: 1,03 [0,92; 1,14]; $p = 0,670$; nicht schwer 1,02 [0,92; 1,14]; $p = 0,716$; schwer 1,83 [0,88; 3,78]; $p = 0,104$; schwerwiegend 1,70 [0,92; 3,11]; $p = 0,089$. Letztere entsprechen dem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse „schwerwiegende Infektionen“). Ereignisse der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ führten nur bei 7 (1,3 %) Patienten im Ublituximab-Arm zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die meisten der beobachteten Infektionen nicht in einem zeitlichen Zusammenhang mit reduzierten Lymphozyten-Werten ereigneten [51]. Die meisten der in den Zulassungsstudien aufgetretenen schwerwiegenden Infektionen sind vollständig abgeklungen [50].

Die statistischen Auswertungen der oben beschriebenen Angaben sind in Anhang 4-K und Anhang 4-H dargestellt.

Zudem zeigten sich durch die erhöhte Häufigkeit von Zytopenien keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, vielmehr ergaben sich diesbezüglich statistisch signifikante Unterschied zu Gunsten von Ublituximab gegenüber Teriflunomid (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

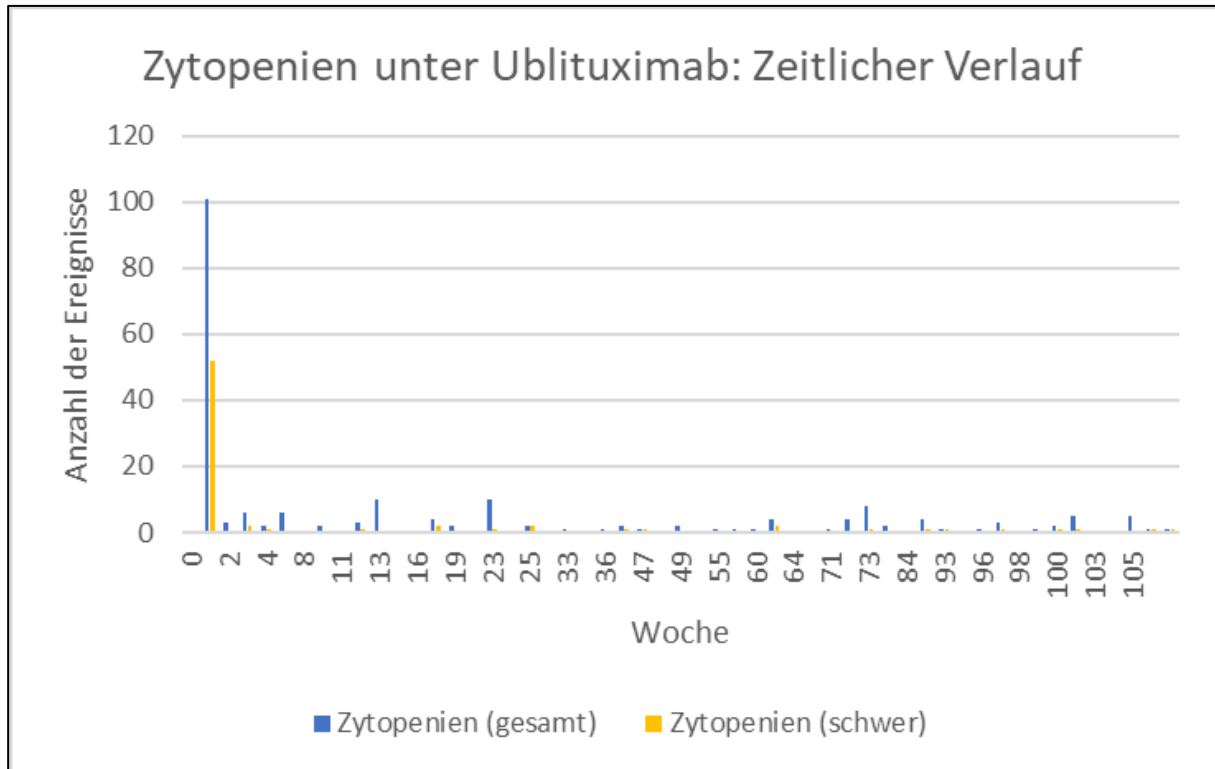


Abbildung 102: Zeitlicher Verlauf von Zytopenien unter Ublituximab

In der Gesamtschau waren die unter Ublituximab aufgetretenen Zytopenien bzw. Lymphopenien nicht schwer und gingen im Vergleich zu Teriflunomid nicht mit statistisch signifikant häufigeren Infektionen einher. Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Ublituximab ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den beobachteten Zytopenien bzw. Lymphopenien um den Nachweis des biologischen Wirkmechanismus von Ublituximab handelt, der mehrheitlich mit der ersten Ublituximab-Infusion eintritt und relevant zur Senkung der Schubrate beiträgt. Es handelt sich demnach um erwünschte und in der Regel gut tolerierbare Ereignisse. Nur in Einzelfällen war ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund einer Zytopenie erfolgt. Es zeigte sich kein zeitlicher Zusammenhang zwischen reduzierten Lymphozyten-Werten und den beobachteten Infektionen. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei den im Ublituximab-Arm aufgetretenen infusionsbedingten Reaktionen handelt es sich im Wesentlichen um Kopfschmerzen (n = 56; 10,3 %), Fieber (n = 53; 9,7 %), Schüttelfrost (n = 44; 8,1 %) und grippeähnliche Erkrankung (n = 34; 6,2 %). Keines dieser Ereignisse führte zum permanenten Abbruch der Studienmedikation.

Die infusionsbedingten Reaktionen waren fast ausschließlich als nicht schwer eingestuft, schwerwiegende Fälle traten nur bei zwei Patienten auf. Bei lediglich vier Patienten führten infusionsbedingte Reaktionen zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation, was für die Handhabbarkeit dieser Ereignisse spricht.

Etwaige infusionsbedingte Reaktionen werden durch einfache Maßnahmen wie der Gabe von Methylprednisolon und Diphenhydramin adressiert. Zudem kann die Gabe eines Antipyretikums (z. B. Paracetamol) in Betracht gezogen werden. Entsprechende Vorgaben zur Vorgehensweise können der Fachinformation entnommen werden [50].

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die in der Studie beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in deutlicher Mehrheit bei der ersten Infusion mit Ublituximab auftraten und bereits mit der zweiten Behandlung in der Häufigkeit deutlich abnahmen bzw. kaum mehr auftraten (siehe Abbildung 103). Konsistent hierzu zeigt sich, dass die infusionsbedingten Reaktionen bei den hiervon betroffenen Patienten im Wesentlichen einmalig beobachtet wurden (siehe Abbildung 104). Bei allen von infusionsbedingten Reaktionen betroffenen Ublituximab-Patienten bildeten sich diese Ereignisse bereits nach durchschnittlich 1,3 Tagen wieder zurück. Bei den beobachteten infusionsbedingten Reaktionen handelt es sich somit um in der Regel kurzfristige und singuläre Ereignisse, deren Häufigkeit und Schwere durch Prämedikation (z. B. Methylprednisolon, Diphenhydramin und ggf. Antipyretikum) bzw. Halbierung der Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden kann [1]. Dem ist die durch Ublituximab erreichbare langfristige Freiheit von Krankheitsschüben gegenüberzustellen (siehe Abschnitt 4.4.2).

Die statistischen Auswertungen der oben beschriebenen Angaben sind in Anhang 4-K dargestellt.

Zudem zeigten sich durch die erhöhte Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, vielmehr ergaben sich diesbezüglich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Ublituximab gegenüber Teriflunomid (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

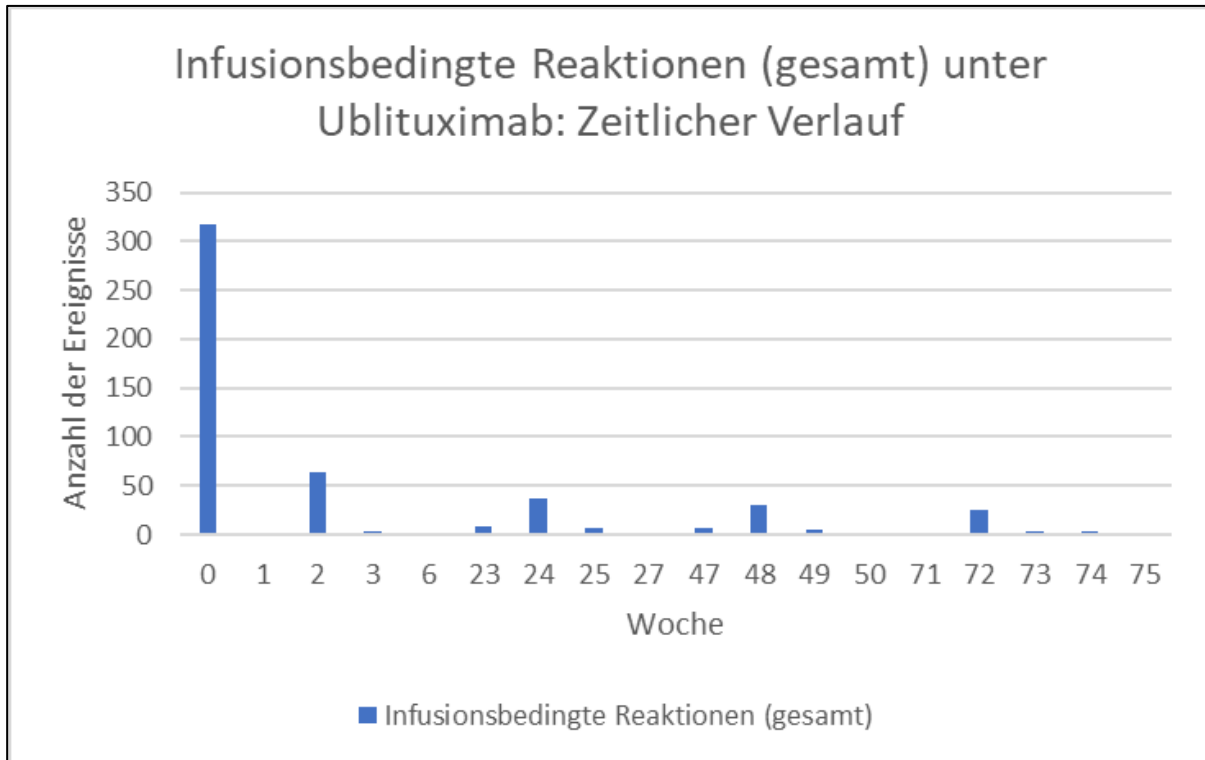


Abbildung 103: Zeitlicher Verlauf von infusionsbedingten Reaktionen unter Ublituximab

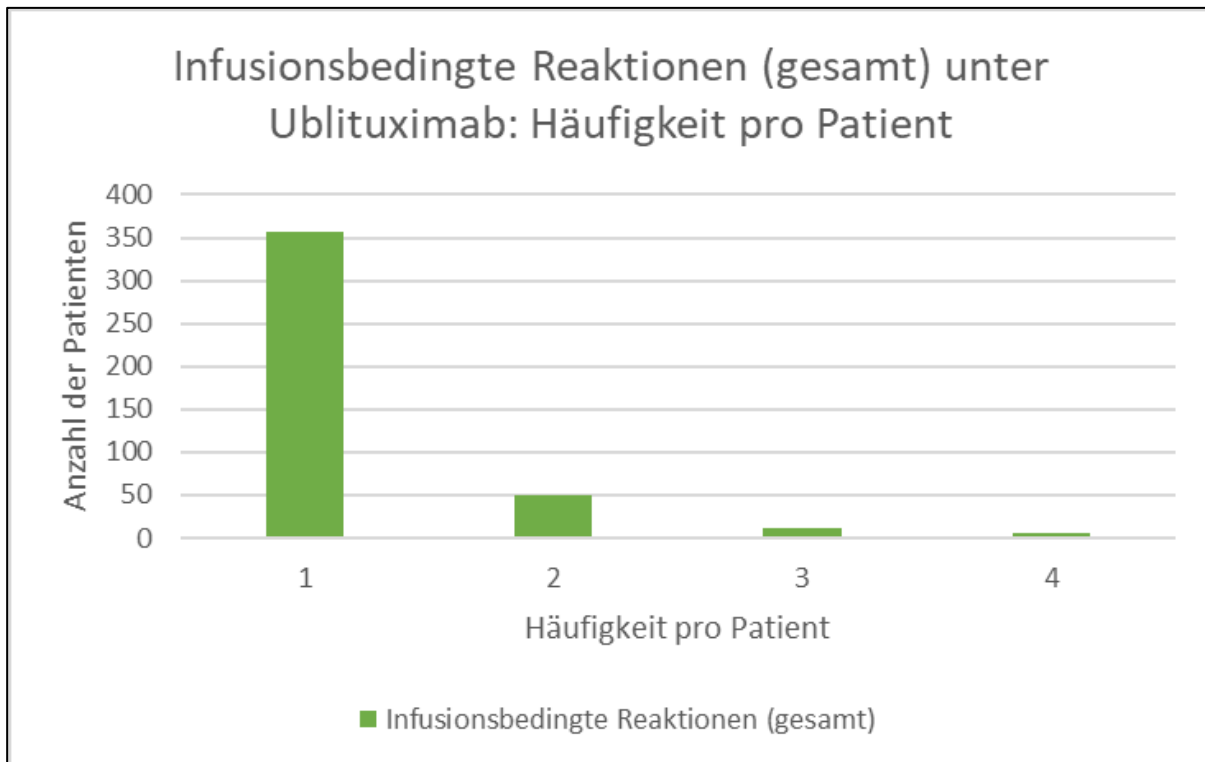


Abbildung 104: Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen pro Patient unter Ublituximab

In der Gesamtschau traten die unter Ublituximab beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in deutlicher Mehrheit bei der ersten Infusion auf und nahmen bereits bei der zweiten Behandlung in der Häufigkeit deutlich ab. Konsistent hierzu handelt es sich bei den infusionsbedingten Reaktionen bei den betroffenen Patienten im Wesentlichen um singuläre Ereignisse, die sich bereits nach durchschnittlich 1,3 Tagen wieder zurückbildeten und deren Häufigkeit und Schwere durch Prämedikation bzw. Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden kann. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Dies gilt analog für alle Endpunkte.

4.3.1.3.2 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.

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.

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 durchgeführt wurden.

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

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

Tabelle 4-70: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
Todesfälle								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Krankheitsschübe								
ULTIMATE I	●	●	●	●	●	●	●	●
ULTIMATE II	●	n. d.	●	●	●	●	●	●
ULTIMATE I und II	●	●	●	●	●	●	●	●
24W-CDP								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
24W-CDI								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – z-Score (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – z-Score (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – PASAT-3 (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	n. d.	○	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – PASAT-3 (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – 9-HPT (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – 9-HPT (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – T25FW (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSFC – T25FW (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS – Kognitive Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS – Kognitive Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS – Physische Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS – Physische Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS – Soziale Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS – Soziale Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS – Gesamtscore (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
FIS –Gesamtscore (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SDMT (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
SDMT (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – PHCS (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – PHCS (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – MHCS (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – MHCS (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 - Physische Gesundheit (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 - Physische Gesundheit (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Energie (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Energie (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkungen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkungen (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Schmerzen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Schmerzen (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Sexuelle Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Sexuelle Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Soziale Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Soziale Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Gesundheitliche Belastung (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Gesundheitliche Belastung (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Emotionales Wohlbefinden (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Emotionales Wohlbefinden (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Emotionale Rolleneinschränkungen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Emotionale Rolleneinschränkungen (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Kognitive Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Kognitive Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – PCS (Verschlechterung; MID 5)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – PCS (Verbesserung; MID 5)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – PCS (Verschlechterung; MID 9,4)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – PCS (Verbesserung; MID 9,4)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – MCS (Verschlechterung; MID 5)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – MCS (Verbesserung; MID 5)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-ten Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – MCS (Verschlechterung; MID 9,6)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 – MCS (Verbesserung; MID 9,6)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	n. d.	○	○
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (gesamt)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (schwer)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (nicht schwer)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (schwerwiegend)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (gesamt)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (gesamt)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (gesamt)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand-lung mit krankheits-modifizie-render Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE I und II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (schwer)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)								
ULTIMATE I	○	○	○	○	○	○	○	○
ULTIMATE II	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	○
ULTIMATE I und II	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT mit signifikantem Ergebnis in der Gesamtauswertung – siehe separater Anhang 4-M								
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p>								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-71 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 4-71: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II und alle Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits- schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehand- lung mit krankheits- modifizie- render Therapie	Anzahl der Gd- anreichern- den Läsionen
Todesfälle – n. d.								
Krankheitsschübe								
ULTIMATE I	0,0147	0,0717	0,0014	0,0115	0,1979	0,8207	0,1877	0,1035
ULTIMATE II	0,8646	n. d.	0,1379	0,0587	0,6421	0,1774	0,4984	0,1599
ULTIMATE I und II	0,0592	0,0931	0,0014	0,0020	0,2344	0,4028	0,6883	0,0455
24W-CDP								
ULTIMATE I	0,8594	0,6508	0,7153	0,4912	0,7061	0,9683	0,8887	0,2526
ULTIMATE II	0,9169	n. d.	0,8674	0,2257	0,0145	0,6565	0,9883	0,1167
ULTIMATE I und II	0,9559	0,2864	0,8495	0,1776	0,0817	0,7139	0,9379	0,8036
24W-CDI								
ULTIMATE I	0,3636	0,3260	0,2977	0,7977	0,5527	0,2442	0,3122	0,8843
ULTIMATE II	0,9286	n. d.	0,6289	0,1685	0,7001	0,0290	0,5607	0,2217
ULTIMATE I und II	0,5278	0,3978	0,3395	0,2802	0,9109	0,1209	0,7815	0,6336
MSFC – z-Score (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,9349	0,5312	0,0661	0,8561	0,1980	0,1403	0,3527	0,8206

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,8831	n. d.	0,0985	0,0541	0,9820	0,7978	0,1507	0,0013
ULTIMATE I und II	0,9795	0,7705	0,0126	0,0997	0,4016	0,2276	0,1025	0,0163
MSFC – z-Score (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,5494	0,3427	0,8205	0,5135	0,7846	0,6630	0,2420	0,9357
ULTIMATE II	0,4731	n. d.	0,3713	0,5545	0,2181	0,8004	0,6125	0,1284
ULTIMATE I und II	0,8975	0,3402	0,5847	0,4990	0,3164	0,7948	0,6959	0,2173
MSFC – PASAT-3 (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,6280	0,9998	0,9881	0,9901	0,0194	n. d.	0,9874	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	0,9907	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	0,5513	0,9999	0,4490	0,9190	0,1238	0,5436	0,2209	0,0536
MSFC – PASAT-3 (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,6117	0,9856	0,7322	0,4098	0,5113	0,3322	0,4542	0,9046
ULTIMATE II	0,1404	n. d.	0,7869	0,1574	0,0233	0,0772	0,8269	0,2503
ULTIMATE I und II	0,1297	0,9735	0,9034	0,1174	0,0448	0,0423	0,5223	0,4781
MSFC – 9-HPT (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,2649	0,9855	0,8995	0,8285	0,3306	0,9167	0,9834	0,0265
ULTIMATE II	0,1236	n. d.	0,0105	0,5980	0,0179	0,9621	0,3034	0,1403
ULTIMATE I und II	0,6622	0,9722	0,0605	0,5226	0,0169	0,9377	0,4781	0,6764
MSFC – 9-HPT (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,2499	0,9859	0,0751	0,9890	0,0862	0,0366	0,5524	0,1196

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,9013	n. d.	0,5524	0,7475	0,2256	0,6801	0,6803	0,0705
ULTIMATE I und II	0,3350	0,9837	0,0971	0,4282	0,0323	0,0597	0,4698	0,8836
MSFC – T25FW (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,8272	0,4207	0,1766	0,2942	0,6230	0,9216	0,0824	0,5882
ULTIMATE II	0,3662	n. d.	0,7861	0,4921	0,6874	0,5355	0,6664	0,1258
ULTIMATE I und II	0,6167	0,2727	0,2900	0,7956	0,5077	0,5134	0,4012	0,5033
MSFC – T25FW (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,1988	0,7830	0,6413	0,1661	0,4878	0,2031	0,7342	0,7342
ULTIMATE II	0,3484	n. d.	0,7160	0,9383	0,2682	0,9477	0,6182	0,2300
ULTIMATE I und II	0,0987	0,5617	0,8434	0,3374	0,8969	0,4793	0,5691	0,2097
FIS – Kognitive Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,7208	0,9864	0,5223	0,3366	0,7620	0,9139	0,5508	0,1461
ULTIMATE II	0,9503	n. d.	0,9302	0,4622	0,6387	0,0170	0,7927	0,3342
ULTIMATE I und II	0,7723	0,9756	0,6097	0,2424	0,5815	0,0482	0,8178	0,6438
FIS – Kognitive Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,7646	0,3854	0,4400	0,5334	0,5133	0,3484	0,3090	0,4153
ULTIMATE II	0,9781	n. d.	0,1278	0,4145	0,3084	0,7243	0,5724	0,7187
ULTIMATE I und II	0,7991	0,2117	0,6111	0,3173	0,2036	0,4057	0,8757	0,7600
FIS – Physische Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,9268	0,9865	0,3417	0,6384	0,8212	0,7337	0,1244	0,9861

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,1539	n. d.	0,2255	0,2112	0,8215	0,0540	0,9792	0,9892
ULTIMATE I und II	0,3470	0,9747	0,1226	0,2375	0,7481	0,2299	0,3753	0,9352
FIS – Physische Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,9012	0,8417	0,0022	0,6152	0,0454	0,7070	0,3502	0,4107
ULTIMATE II	0,8592	n. d.	0,6838	0,9764	0,9027	0,5276	0,6278	0,8788
ULTIMATE I und II	0,9866	0,6588	0,0169	0,4198	0,1818	0,4007	0,7457	0,6543
FIS – Soziale Dimension (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,7383	0,9862	0,4709	0,2409	0,3226	0,8727	0,7410	0,4213
ULTIMATE II	0,4515	n. d.	0,8111	0,4866	0,3943	0,0091	0,3897	0,5757
ULTIMATE I und II	0,4518	0,9755	0,5131	0,1867	0,1903	0,0152	0,6895	0,8952
FIS – Soziale Dimension (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,2716	0,6272	0,0905	0,4654	0,4484	0,5774	0,9768	0,6742
ULTIMATE II	0,8745	n. d.	0,8528	0,7493	0,1306	0,5957	0,5346	0,4776
ULTIMATE I und II	0,4931	0,6264	0,3046	0,4569	0,1204	0,9171	0,6489	0,4044
FIS –Gesamtscore (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,5578	0,9864	0,6784	0,3370	0,5085	0,7980	0,3481	0,4617
ULTIMATE II	0,3962	n. d.	0,6874	0,1921	0,6087	0,0213	0,6147	0,5944
ULTIMATE I und II	0,2941	0,9840	0,5241	0,1296	0,4244	0,0609	0,8386	0,8371
FIS – Gesamtscore (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,4942	0,7103	0,0487	0,7071	0,2813	0,7726	0,5019	0,6687

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,7980	n. d.	0,6885	0,5183	0,3357	0,5628	0,8348	0,9977
ULTIMATE I und II	0,7310	0,8488	0,3259	0,4994	0,1768	0,8908	0,5481	0,7855
SDMT (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	1,0000	n. d.	0,9154	0,9999	n. d.	n. d.	n. d.
SDMT (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,8301	0,9848	0,1800	0,0700	0,6033	0,8752	0,1669	0,8431
ULTIMATE II	0,0794	n. d.	0,4930	0,2578	0,1887	0,2949	0,1087	0,0392
ULTIMATE I und II	0,2705	0,7282	0,1660	0,0346	0,1885	0,5182	0,0342	0,1792
MSQoL-54 – PHCS (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,1656	0,9868	0,1269	0,7775	0,3368	0,7371	0,8183	0,4956
ULTIMATE II	0,4683	n. d.	0,7397	0,9534	0,6406	0,0705	0,0716	0,2086
ULTIMATE I und II	0,6635	0,9850	0,4186	0,8122	0,2833	0,1156	0,1578	0,1440
MSQoL-54 – PHCS (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,7473	0,3455	0,0229	0,7402	0,1683	0,8766	0,4384	0,6586
ULTIMATE II	0,0053	n. d.	0,4926	0,9820	0,4675	0,6042	0,8720	0,8572
ULTIMATE I und II	0,0244	0,2234	0,0465	0,5203	0,1824	0,8559	0,6341	0,7163
MSQoL-54 – MHCS (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,6971	0,9866	0,5240	0,7053	0,8558	0,2218	0,9706	0,9547

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,2594	n. d.	0,4746	0,4410	0,2468	0,9081	0,7499	0,4559
ULTIMATE I und II	0,2368	0,9845	0,3632	0,4087	0,5066	0,3482	0,7646	0,5933
MSQoL-54 – MHCS (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,3851	0,8561	0,2692	0,5278	0,7418	0,2357	0,2617	0,9245
ULTIMATE II	0,6515	n. d.	0,9144	0,9823	0,7012	0,2161	0,7308	0,2464
ULTIMATE I und II	0,3556	0,5234	0,4752	0,7427	0,8550	0,8913	0,3156	0,4532
MSQoL-54 - Physische Gesundheit (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,5261	0,7874	0,2948	0,9572	0,4237	0,6814	0,1117	0,5309
ULTIMATE II	0,5149	n. d.	0,2504	0,3876	0,1947	0,0547	0,4419	0,6601
ULTIMATE I und II	0,4557	0,4076	0,1296	0,5850	0,1593	0,3249	0,5041	0,4368
MSQoL-54 - Physische Gesundheit (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,7060	0,9772	0,1029	0,3165	0,8199	0,1977	0,3062	0,7538
ULTIMATE II	0,5080	n. d.	0,7306	0,2289	0,8130	0,8388	0,7338	0,0624
ULTIMATE I und II	0,4509	0,4895	0,3588	0,1205	0,9584	0,4266	0,5858	0,2908
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,1917	0,9662	0,3033	0,9921	0,3535	0,4520	0,6422	0,4260
ULTIMATE II	0,4089	n. d.	0,1263	0,7462	0,7801	0,8334	0,3116	0,0097
ULTIMATE I und II	0,7419	0,5851	0,5930	0,8608	0,7830	0,8815	0,5691	0,0107
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,9694	0,9773	0,0007	0,7172	0,4444	0,1318	0,1449	0,4020

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,8679	n. d.	0,4054	0,4329	0,4464	0,5866	0,6191	0,8935
ULTIMATE I und II	0,8314	0,9731	0,0038	0,8015	0,2503	0,3565	0,1638	0,6256
MSQoL-54 – Energie (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,8256	0,9863	0,6666	0,6482	0,8899	0,6023	0,4782	0,9554
ULTIMATE II	0,8593	n. d.	0,3158	0,1974	0,1595	0,5082	0,0863	0,0534
ULTIMATE I und II	0,7598	0,9745	0,3238	0,5368	0,3042	0,8229	0,4963	0,1684
MSQoL-54 – Energie (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,8914	0,4681	0,5154	0,2501	0,2228	0,7913	0,7050	0,5704
ULTIMATE II	0,2376	n. d.	0,7037	0,2447	0,0675	0,3922	0,3836	0,3732
ULTIMATE I und II	0,3600	0,5611	0,4918	0,9375	0,0411	0,6653	0,7288	0,8186
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkungen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,9513	0,9999	0,0634	0,6310	0,0527	0,5607	0,7722	0,7268
ULTIMATE II	0,5079	n. d.	0,5590	0,3193	0,8888	0,4088	0,6542	0,1308
ULTIMATE I und II	0,7205	0,9761	0,0581	0,7357	0,1503	0,3958	0,9721	0,1826
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkungen (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,1390	0,5502	0,1175	0,1616	0,6839	0,3570	0,4743	0,5335
ULTIMATE II	0,1484	n. d.	0,1393	0,3185	0,8916	0,1098	0,5157	0,1345
ULTIMATE I und II	0,0406	0,9805	0,0291	0,6671	0,7421	0,5210	0,3448	0,5029
MSQoL-54 – Schmerzen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,8594	0,9855	0,7174	0,9453	0,8875	0,4299	0,5918	0,2510

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,1663	n. d.	0,5255	0,9778	0,1446	0,0332	0,3163	0,8535
ULTIMATE I und II	0,2520	0,9727	0,6966	0,9572	0,2383	0,4697	0,2693	0,4202
MSQoL-54 – Schmerzen (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,4063	0,9790	0,1017	0,4128	0,1993	0,4543	0,5060	0,7762
ULTIMATE II	0,1671	n. d.	0,6647	0,8550	0,9706	0,3056	0,2153	0,6930
ULTIMATE I und II	0,1346	0,9224	0,1238	0,6713	0,3520	0,7977	0,6569	0,9557
MSQoL-54 – Sexuelle Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,5070	0,9780	0,1008	0,7509	0,7736	0,9689	0,1061	0,8431
ULTIMATE II	0,5957	n. d.	0,5724	0,1594	0,6682	0,1021	0,8980	0,2728
ULTIMATE I und II	0,9034	0,9743	0,4986	0,4232	0,6508	0,3113	0,2312	0,4807
MSQoL-54 – Sexuelle Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,5920	0,5098	0,1870	0,5454	0,0053	0,4376	0,8993	0,7767
ULTIMATE II	0,9164	n. d.	0,5598	0,2506	0,7305	0,9380	0,6961	0,3631
ULTIMATE I und II	0,6782	0,4641	0,6546	0,8421	0,0651	0,6051	0,7348	0,6304
MSQoL-54 – Soziale Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,7664	0,9854	0,6018	0,5624	0,1815	0,5320	0,7961	0,9558
ULTIMATE II	0,6507	n. d.	0,5047	0,7901	0,2528	0,1294	0,5003	0,5485
ULTIMATE I und II	0,5883	0,9734	0,4124	0,5199	0,0879	0,4841	0,7544	0,6952
MSQoL-54 – Soziale Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,9185	0,3251	0,0437	0,3398	0,1782	0,2840	0,9363	0,7649

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,3465	n. d.	0,0372	0,9591	0,3705	0,6573	0,6599	0,8543
ULTIMATE I und II	0,5561	0,7121	0,0041	0,5452	0,1191	0,3512	0,7970	0,9244
MSQoL-54 – Gesundheitliche Belastung (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,2070	0,9860	0,0773	0,5768	0,4571	0,2619	0,7535	0,8792
ULTIMATE II	0,3053	n. d.	0,6906	0,4358	0,9933	0,2437	0,8793	0,4431
ULTIMATE I und II	0,1084	0,5055	0,3291	0,9282	0,6091	0,1211	0,8948	0,5503
MSQoL-54 – Gesundheitliche Belastung (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,2498	0,4589	0,4958	0,9365	0,6356	0,0697	0,3213	0,0829
ULTIMATE II	0,4939	n. d.	0,8619	0,7877	0,5553	0,0257	0,3776	0,7557
ULTIMATE I und II	0,1660	0,6335	0,8533	0,9034	0,5580	0,8271	0,1965	0,2798
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,6420	0,8198	0,3101	0,5878	0,8476	0,7697	0,6122	0,8728
ULTIMATE II	0,1164	n. d.	0,3950	0,5398	0,2399	0,9863	0,3848	0,3753
ULTIMATE I und II	0,1486	0,7773	0,9072	0,4864	0,5308	0,7826	0,3256	0,6029
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,4952	0,7078	0,0252	0,9758	0,2744	0,0482	0,6734	0,2933
ULTIMATE II	0,3602	n. d.	0,7441	0,8595	0,9312	0,8821	0,3600	0,5776
ULTIMATE I und II	0,3385	0,5692	0,2531	0,9926	0,6588	0,1813	0,2956	0,8792
MSQoL-54 – Emotionales Wohlbefinden (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,7544	0,8610	0,8631	0,6041	0,3288	0,2803	0,5896	0,5339

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,8003	n. d.	0,2044	0,6377	0,0718	0,5442	0,0654	0,1265
ULTIMATE I und II	0,7041	0,5486	0,3314	0,7906	0,6318	0,2838	0,0809	0,1580
MSQoL-54 – Emotionales Wohlbefinden(Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,9604	0,9854	0,3352	0,1435	0,4299	0,9944	0,8584	0,8166
ULTIMATE II	0,5773	n. d.	0,9094	0,0712	0,9363	0,8983	0,9821	0,6371
ULTIMATE I und II	0,7348	0,9340	0,5306	0,8390	0,6376	0,9077	0,9154	0,6187
MSQoL-54 – Emotionale Rolleneinschränkungen (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,8138	0,9999	0,5514	0,8572	0,3252	0,0514	0,8297	0,2800
ULTIMATE II	0,3842	n. d.	0,3235	0,7419	0,2214	0,2189	0,8012	0,1429
ULTIMATE I und II	0,3704	0,9999	0,6976	0,9574	0,1465	0,7853	0,9397	0,0690
MSQoL-54 – Emotionale Rolleneinschränkungen (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,2837	0,9587	0,3975	0,5393	0,5486	0,1014	0,8363	0,7955
ULTIMATE II	0,6217	n. d.	0,8701	0,4174	0,8211	0,2745	0,5364	0,5239
ULTIMATE I und II	0,6769	0,6214	0,6452	0,9336	0,6218	0,6812	0,5523	0,7953
MSQoL-54 – Kognitive Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,4166	0,9854	0,3813	0,3761	0,9031	0,8895	0,0036	0,6699
ULTIMATE II	0,5065	n. d.	0,4145	0,7189	0,5086	0,2542	0,4090	0,9552
ULTIMATE I und II	0,9584	0,7138	0,9965	0,3887	0,6932	0,3840	0,1158	0,6613
MSQoL-54 – Kognitive Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,8117	0,7301	0,7280	0,6818	0,6561	0,1513	0,1443	0,1971

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,0368	n. d.	0,2579	0,7851	0,1537	0,1558	0,4845	0,1956
ULTIMATE I und II	0,1109	0,5139	0,5873	0,8508	0,1784	0,0451	0,6039	0,9939
MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,6289	0,9864	0,8730	0,7126	0,8555	0,7994	0,8070	0,9477
ULTIMATE II	0,8506	n. d.	0,9715	0,9407	0,7088	0,1865	0,4075	0,9682
ULTIMATE I und II	0,6368	0,9760	0,8857	0,7252	0,7959	0,4364	0,7278	0,9299
MSQoL-54 – Veränderung des Gesundheitszustands (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,6175	0,4003	0,2362	0,8146	0,2372	0,9539	0,7737	0,2487
ULTIMATE II	0,3640	n. d.	0,6732	0,9464	0,7150	0,5857	0,6620	0,4736
ULTIMATE I und II	0,3260	0,1408	0,1856	0,9364	0,2183	0,5769	0,9210	0,1436
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Verschlechterung)								
ULTIMATE I	0,6477	0,8504	0,0595	0,7538	0,1272	0,9582	0,9347	0,4225
ULTIMATE II	0,7936	n. d.	0,5088	0,0395	0,6802	0,1367	0,4982	0,0098
ULTIMATE I und II	0,5268	0,4578	0,6149	0,0508	0,2206	0,2888	0,6969	0,1030
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Verbesserung)								
ULTIMATE I	0,9897	0,8995	0,4101	0,5235	0,1254	0,7772	0,0571	0,7699
ULTIMATE II	0,0857	n. d.	0,2412	0,3064	0,8174	0,4587	0,0961	0,8705
ULTIMATE I und II	0,2030	0,3953	0,8021	0,2270	0,3282	0,4631	0,8621	0,8970
SF-36 – PCS (Verschlechterung; MID 5)								
ULTIMATE I	0,3906	0,9859	0,2885	0,7331	0,0789	0,5298	0,8621	0,8078

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,7573	n. d.	0,3625	0,9865	0,8291	0,9460	0,3198	0,0293
ULTIMATE I und II	0,6904	0,9736	0,9847	0,8108	0,2846	0,7753	0,5515	0,0788
SF-36 – PCS (Verbesserung; MID 5)								
ULTIMATE I	0,1735	0,9773	0,0542	0,7973	0,6383	0,4636	0,8107	0,1344
ULTIMATE II	0,3520	n. d.	0,1396	0,2686	0,1996	0,9809	0,4459	0,1702
ULTIMATE I und II	0,0988	0,9256	0,0173	0,3167	0,2135	0,6167	0,4681	0,0423
SF-36 – PCS (Verschlechterung; MID 9,4)								
ULTIMATE I	0,4321	0,9866	0,8405	0,4152	0,0734	0,4865	0,4455	0,5954
ULTIMATE II	0,0800	n. d.	0,2795	0,6233	0,5366	0,7428	0,8166	0,9349
ULTIMATE I und II	0,5282	0,9838	0,6097	0,7522	0,2047	0,4048	0,6824	0,6011
SF-36 – PCS (Verbesserung; MID 9,4)								
ULTIMATE I	0,1373	0,9851	0,0666	0,8147	0,4780	0,5409	0,4233	0,2133
ULTIMATE II	0,0604	n. d.	0,0333	0,4671	0,6039	0,8808	0,3231	0,3069
ULTIMATE I und II	0,0217	0,3054	0,0102	0,5293	0,6379	0,7351	0,9499	0,1388
SF-36 – MCS (Verschlechterung; MID 5)								
ULTIMATE I	0,5985	0,9735	0,2443	0,2393	0,8932	0,0539	0,7523	0,1710
ULTIMATE II	0,7096	n. d.	0,5643	0,6584	0,0140	0,6047	0,5344	0,2007
ULTIMATE I und II	0,4655	0,4026	0,2610	0,5514	0,1385	0,3977	0,5106	0,0530
SF-36 – MCS (Verbesserung; MID 5)								
ULTIMATE I	0,2527	0,5516	0,7703	0,1429	0,1478	0,8516	0,4652	0,6770

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,4469	n. d.	0,6783	0,0728	0,6444	0,5542	0,8770	0,1134
ULTIMATE I und II	0,7868	0,2182	0,8885	0,8766	0,5127	0,7744	0,5282	0,1533
SF-36 – MCS (Verschlechterung; MID 9,6)								
ULTIMATE I	0,6051	1,0000	0,1301	0,8115	0,9388	0,3991	0,0863	0,8311
ULTIMATE II	0,2075	n. d.	0,1529	0,8025	0,0379	0,9548	0,0487	0,7669
ULTIMATE I und II	0,1527	0,9997	0,0432	0,9417	0,1729	0,6646	0,0087	0,9517
SF-36 – MCS (Verbesserung; MID 9,6)								
ULTIMATE I	0,5731	0,9854	0,4429	0,9807	0,7295	0,9766	0,6495	0,6155
ULTIMATE II	0,8131	n. d.	0,8709	0,9820	0,7823	0,9624	0,4437	0,1042
ULTIMATE I und II	0,5533	0,9210	0,6412	0,6513	0,9497	0,8049	0,8184	0,3966
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,6122	0,9999	0,5520	0,9538	0,9635	0,0526	0,3601	0,2074
ULTIMATE II	0,4244	n. d.	0,1734	1,0000	0,0507	0,9089	0,8467	0,1751
ULTIMATE I und II	0,3340	0,9999	0,1700	0,8540	0,2065	0,1770	0,5965	0,8939
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,2200	0,9999	0,6120	0,9617	0,7021	0,1471	0,5054	0,2990
ULTIMATE II	0,4832	n. d.	0,2635	1,0000	0,0455	0,3206	0,8146	0,7720
ULTIMATE I und II	0,1516	0,9999	0,2436	0,8589	0,2803	0,1596	0,5416	0,5722
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,8094	0,1054	0,1311	0,2872	0,1807	0,9040	0,9877	0,1642

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	0,3110	n. d.	0,6098	0,7918	0,4339	0,0428	0,7716	0,8871
ULTIMATE I und II	0,3518	0,0645	0,1826	0,2857	0,2079	0,4106	0,7421	0,3783
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,7566	0,1089	0,1517	0,3015	0,1979	0,9547	0,8938	0,1946
ULTIMATE II	0,2731	n. d.	0,5055	0,5401	0,4625	0,0565	0,6793	0,9735
ULTIMATE I und II	0,3005	0,0677	0,1727	0,2052	0,2349	0,4112	0,6183	0,3806
Sicherheit und Verträglichkeit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,3449	0,9999	0,1153	0,9367	0,7817	0,1145	0,1990	0,0450
ULTIMATE II	0,2164	n. d.	0,2741	0,9999	0,1113	0,8814	0,8395	0,0797
ULTIMATE I und II	0,1103	0,9999	0,0418	0,8147	0,1877	0,2811	0,4055	0,6027
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,2906	0,7918	0,0618	0,2313	0,6202	0,2676	0,7410	0,4393
ULTIMATE II	0,1905	n. d.	0,2256	0,0193	0,0764	0,6520	0,1774	0,3549
ULTIMATE I und II	0,0990	0,8744	0,0330	0,0264	0,2024	0,8714	0,4831	0,9159
Sicherheit und Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,3339	0,8108	0,0776	0,2118	0,6813	0,2150	0,8491	0,5088
ULTIMATE II	0,3171	n. d.	0,2010	0,0407	0,1527	0,8350	0,3076	0,3702
ULTIMATE I und II	0,1735	0,8803	0,0339	0,0443	0,3276	0,6958	0,5669	0,8763
Sicherheit und Verträglichkeit – Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten								
ULTIMATE I	0,2548	0,6088	0,7929	0,2736	0,2887	n. d.	0,0690	0,2259

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	0,7433	0,5253	0,8176	0,9137	0,9184	0,7358	0,5310	0,5238
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (gesamt)								
ULTIMATE I	0,9743	0,7318	0,6242	0,0628	0,4728	0,4026	0,4322	0,5019
ULTIMATE II	0,3124	n. d.	0,6741	0,1051	0,9689	0,8740	0,6470	0,6239
ULTIMATE I und II	0,4619	0,7994	0,9826	0,3699	0,5393	0,4246	0,7436	0,3631
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (schwer)								
ULTIMATE I	0,0293	0,0537	0,9113	0,2848	0,6358	0,4058	0,7207	0,9328
ULTIMATE II	0,0331	n. d.	0,1569	0,4445	0,9427	0,4394	0,3005	0,7466
ULTIMATE I und II	0,0022	0,0589	0,3768	0,6159	0,7187	0,9614	0,6736	0,7965
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (nicht schwer)								
ULTIMATE I	0,9505	0,9506	0,3303	0,0902	0,4530	0,8621	0,1779	0,2943
ULTIMATE II	0,7275	n. d.	0,5262	0,2954	0,8020	0,7699	0,4312	0,4691
ULTIMATE I und II	0,7655	0,9393	0,7965	0,1814	0,4742	0,6848	0,6798	0,2166
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zytopenien (schwerwiegend) - n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (gesamt)								
ULTIMATE I	0,9998	1,0000	0,4159	0,2159	0,3054	0,2785	0,8313	0,5417
ULTIMATE II	0,7972	n. d.	0,6466	0,3702	0,2500	0,8762	0,6098	0,8271
ULTIMATE I und II	0,8865	1,000	0,7681	0,1613	0,9888	0,5799	0,5977	0,7089
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (schwer)								

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE I	n. d.	1,0000	n. d.	1,0000	0,5158	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	0,3096	0,4838	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	0,5671	1,0000	0,0876	0,2824	0,9422	0,3640	0,6595	0,2757
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)								
ULTIMATE I	0,8725	1,0000	0,3508	0,2089	0,1993	0,3515	0,9152	0,4373
ULTIMATE II	0,7395	n. d.	0,5593	0,3101	0,3657	0,8584	0,3565	0,4405
ULTIMATE I und II	0,7599	1,0000	0,7465	0,1383	0,7339	0,7709	0,4681	0,8218
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (gesamt) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)– n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)								
ULTIMATE I	0,2933	0,1158	0,2964	0,6873	0,3371	0,7878	0,1076	0,8214
ULTIMATE II	0,6995	n. d.	0,1741	0,9158	0,0541	0,3046	0,3932	0,0870
ULTIMATE I und II	0,3096	0,0471	0,0842	0,6727	0,0376	0,5882	0,0905	0,1681
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)– n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)								
ULTIMATE I	0,2933	0,1158	0,2964	0,6873	0,3371	0,7878	0,1076	0,8214
ULTIMATE II	0,6995	n. d.	0,1741	0,9158	0,0541	0,3046	0,3932	0,0870

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen
ULTIMATE I und II	0,3096	0,0471	0,0842	0,6727	0,0376	0,5882	0,0905	0,1681
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (gesamt) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (nicht schwer) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend) – n. d.								
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)								
ULTIMATE I	0,7434	0,9999	0,1903	0,3703	0,1325	0,4143	0,8604	0,2620
ULTIMATE II	0,8227	n. d.	0,0685	1,0000	0,5450	n. d.	0,9088	0,7029
ULTIMATE I und II	0,9629	0,9999	0,0212	0,3341	0,3213	0,9381	0,8682	0,2754
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (schwer)								
ULTIMATE I	0,3266	0,9999	0,0647	0,4210	0,0475	0,7236	0,3942	0,1105
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	1,000	0,9640	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	0,4834	0,9999	0,0995	0,3653	0,2777	0,6755	0,2675	0,4704
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)								
ULTIMATE I	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE II	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
ULTIMATE I und II	n. d.	1,000	0,0231	1,000	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)								
ULTIMATE I	0,7434	0,9999	0,1903	0,3703	0,1325	0,4143	0,8604	0,2620

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Abstammung	Alter	Region	Krankheits-schwere gemäß EDSS	Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren	Vorbehandlung mit krankheits-modifizierender Therapie	Anzahl der Gd-anreichern-den Läsionen
ULTIMATE II	0,8227	n. d.	0,0685	1,0000	0,5450	n. d.	0,9088	0,7029
ULTIMATE I und II	0,9629	0,9999	0,0212	0,3341	0,3213	0,9381	0,8682	0,2754
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT mit signifikantem Ergebnis in der Gesamtauswertung – siehe separater Anhang 4-M								
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.								

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.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest werden im Folgenden dargestellt. Diese und alle weiteren Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-I dargestellt. Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-M.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen aus den Einzelstudien – ULTIMATE I**4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalyse für Krankheitsschübe**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE I	N = 271	N = 274		
Krankheitsschübe				
Interaktionstest				0,0147
Weiblich				
N'	166	179		
Anzahl der Schübe	32	57		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,104 [0,057; 0,190]	0,175 [0,102; 0,301]	0,594 [0,292; 0,896]	0,0444
Männlich				
N'	105	95		
Anzahl der Schübe	12	54		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,038 [0,014; 0,102]	0,188 [0,082; 0,428]	0,201 [0,051; 0,350]	< 0,0001
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-72). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE I	N = 271	N = 274		
Krankheitsschübe				
Interaktionstest				0,0014
< 38 Jahre				
N'	150	146		
Anzahl der Schübe	19	82		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,079 [0,038; 0,162]	0,336 [0,185; 0,612]	0,235 [0,097; 0,372]	< 0,0001
≥ 38 Jahre				
N'	121	128		
Anzahl der Schübe	25	29		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,075 [0,033; 0,169]	0,082 [0,038; 0,180]	0,907 [0,364; 1,451]	0,7504
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-73). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE I	N = 271	N = 274		
Krankheitsschübe				
Interaktionstest				0,0115
Osteuropa				
N'	245	243		
Anzahl der Schübe	39	109		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,100 [0,069; 0,144]	0,285 [0,217; 0,374]	0,350 [0,195; 0,504]	< 0,0001
USA und Westeuropa				
N'	26	31		
Anzahl der Schübe	5	2		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Aufgrund der geringen Anzahl der Schubereignisse in der Gruppe USA und Westeuropa konnte der Effekt nicht bewertet werden (Tabelle 4-74).

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im MSFC

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
PASAT-3					
Interaktionstest				0,0194	
EDSS ≤ 3,5					
N'	200	208			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	1 (0,5)	10 (4,8)	0,10 [0,01; 0,80]	0,10 [0,01; 0,78]	-4,31 [-7,37; -1,24]
				0,0108	
EDSS > 3,5					
N'	71	66			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	4 (5,6)	1 (1,5)	3,72 [0,43; 32,42]	3,88 [0,42; 35,65]	4,12 [-2,00; 10,24]
				0,3674	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-75). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
9-HPT					
Interaktionstest				0,0265	
0 Läsionen					
N'	153	156			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	24 (15,7)	9 (5,8)	2,72 [1,31; 5,66]	3,04 [1,36; 6,77]	9,92 [3,09; 16,74]
				0,0055	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	117	116			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	19 (16,2)	20 (17,2)	0,94 [0,53; 1,67]	0,93 [0,47; 1,85]	-1,00 [-10,59; 8,59]
				0,8623	
Unbekannt^a					
N'	1	2			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-76). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
9-HPT					
Interaktionstest				0,0366	
≤ 1 Schub					
N'	107	91			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	3 (2,8)	7 (7,7)	0,36 [0,10; 1,37]	0,35 [0,09; 1,38]	-4,89 [-11,19; 1,42]
				0,1913	
2 Schübe					
N'	122	125			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	4 (3,3)	10 (8,0)	0,41 [0,13; 1,27]	0,39 [0,12; 1,28];	-4,72 [-10,43; 0,99]
				0,1675	
≥ 3 Schübe					
N'	42	58			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	4 (9,5)	1 (1,7)	5,52 [0,64 ; 47,66]	6,00 [0,65; 55,77]	7,80 [-1,69; 17,29]
				0,1584	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-77). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung in der FIS

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
FIS – Physische Dimension					
Interaktionstest				0,0022	
< 38 Jahre					
N'	150	146			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	54 (36,0)	25 (17,1)	2,10 [1,39; 3,19]	2,72 [1,58; 4,69]	18,88 [9,06; 28,69]
				0,0004	
≥ 38 Jahre					
N'	121	128			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	29 (24,0)	37 (28,9)	0,83 [0,55; 1,26]	0,78 [0,44; 1,37]	-4,94 [-15,87; 5,99]
				0,3925	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-78). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
FIS – Physische Dimension					
Interaktionstest				0,0454	
EDSS ≤ 3,5					
N'	200	208			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	65 (32,5)	42 (20,2)	1,61 [1,15; 2,25]	1,90 [1,21; 2,98]	12,31 [3,83; 20,79]
				0,0050	
EDSS > 3,5					
N'	71	66			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	18 (25,4)	20 (30,3)	0,84 [0,49; 1,44]	0,78 [0,37; 1,65]	-4,95 [-19,96; 10,06]
				0,5696	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-79). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
FIS – Gesamtscore					
Interaktionstest				0,0487	
< 38 Jahre					
N'	150	146			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	44 (29,3)	20 (13,7)	2,14 [1,33; 3,45]	2,62 [1,45; 4,71]	15,63 [6,46; 24,81]
				0,0012	
≥ 38 Jahre					
N'	121	128			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	24 (19,8)	24 (18,8)	1,06 [0,64; 1,76]	1,07 [0,57; 2,01];	1,08 [-8,72; 10,89]
				0,8731	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-80). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im MSQoL-54

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSQoL-54 – PHCS					
Interaktionstest				0,0229	
< 38 Jahre					
N'	150	146			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	40 (26,7)	16 (11,0)	2,43 [1,43; 4,15]	2,95 [1,57; 5,56]	15,71 [7,00; 24,41]
				0,0006	
≥ 38 Jahre					
N'	121	128			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	22 (18,2)	23 (18,0)	1,01 [0,60 ; 1,72]	1,01 [0,53; 1,94]	0,21 [-9,35; 9,78]
				1,0000	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-81). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung					
Interaktionstest				0,0007	
< 38 Jahre					
N'	150	146			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	54 (36,0)	27 (18,5)	1,95 [1,30; 2,91]	2,48 [1,45; 4,23]	17,51 [7,57; 27,44]
				0,0010	
≥ 38 Jahre					
N'	121	128			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	20 (16,5)	33 (25,8)	0,64 [0,39; 1,05]	0,57 [0,31; 1,06]	-9,25 [-19,31; 0,81]
				0,0888	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-82). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSQoL-54 – Sexuelle Funktion					
Interaktionstest				0,0053	
EDSS ≤ 3,5					
N'	200	208			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	37 (18,5)	24 (11,5)	1,60 [1,00; 2,58]	1,74 [1,00; 3,03]	6,96 [0,05; 13,88]
				0,0527	
EDSS >3,5					
N'	71	66			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	8 (11,3)	(25,8)	0,44 [0,20; 0,95]	0,37 [0,15; 0,92]	-14,49 [-27,35; -1,63]
				0,0449	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sexuellen Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-83). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSQoL-54 – Soziale Funktion					
Interaktionstest				0,0437	
< 38 Jahre					
N'	150	146			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	45 (30,0)	32 (21,9)	1,37 [0,93; 2,03]	1,53 [0,90; 2,58]	8,08 [-1,86; 18,02]
				0,1447	
≥ 38 Jahre					
N'	121	128			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	27 (22,3)	38 (29,7)	0,75 [0,49; 1,15]	0,68 [0,38; 1,21]	-7,37 [-18,22; 3,47]
				0,1969	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-84). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität					
Interaktionstest				0,0252	
< 38 Jahre					
N'	150	146			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	36 (24,0)	15 (10,3)	2,34 [1,34; 4,08]	2,76 [1,44; 5,30]	13,73 [5,30; 22,15]
				0,0020	
≥ 38 Jahre					
N'	121	128			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	15 (12,4)	18 (14,1)	0,88 [0,47; 1,67]	0,86 [0,41 ; 1,80]	-1,67 [-10,08; 6,75]
				0,7132	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Allgemeinen Lebensqualität* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-85). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSQoL-54 – Allgemeine Lebensqualität					
Interaktionstest				0,0482	
≤ 1 Schub					
N'	107	91			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	16 (15,0)	13 (14,3)	1,05 [0,53; 2,06]	1,05 [0,48; 2,33]	0,67 [-9,20; 10,53]
				1,0000	
2 Schübe					
N'	122	125			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	24 (19,7)	16 (12,8)	1,54 [0,86; 2,75]	1,67 [0,84; 3,32]	6,87 [-2,30; 16,04]
				0,1681	
≥ 3 Schübe					
N'	42	58			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	11 (26,2)	4 (6,9)	3,80 [1,30; 11,11]	4,79 [1,40; 16,33];	19,29 [4,48; 34,10]
				0,0105	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Allgemeinen Lebensqualität* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-86). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSQoL-54 – Kognitive Funktion					
Interaktionstest				0,0036	
Nein					
N'	179	192			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	29 (16,2)	18 (9,4)	1,73 [1,00; 3,00]	1,87 [1,00; 3,50]	6,83 [0,03; 13,62]
				0,0604	
Ja					
N'	92	82			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	6 (6,5)	15 (18,3)	0,36 [0,15; 0,88]	0,31 [0,11; 0,85]	-11,77 [-21,54; -2,00]
				0,0204	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der kognitiven Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-87). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.5 Subgruppenanalyse für Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *Nicht schwere unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 273	N = 275			
Unerwünschte Ereignisse					
Nicht schwere UE, n (%)					
Interaktionstest			0,0450		
0 Läsionen					
N'	155	157			
Nicht schwere UE, n (%)	133 (85,81)	133 (84,71)	1,01 [0,92 ; 1,11]	1,09 [0,58 ; 2,04];	1,09 [-6,77 ; 8,96];
			0,873		
≥ 1 Läsion(en)					
N'	117	116			
Nicht schwere UE, n (%)	96 (82,05)	107 (92,24)	0,89 [0,81; 0,98]	0,38 [0,17; 0,88]	-10,19 [-18,68; -1,70]
			0,030		
Unbekannt^a					
N'	1	2			
Nicht schwere UE, n (%)	0 (0,00)	1 (50,00)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *Nicht schwere UE* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-88). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.1.6 Subgruppenanalyse für Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 273	N = 275			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Zytopenien, n (%)					
Interaktionstest				0,0293	
Weiblich					
N'	167	180			
Schwer, n (%)	27 (16,17)	8 (4,44)	3,64 [1,70; 7,78]	4,15 [1,83; 9,41]	11,72 [5,38; 18,07]
				< 0,001	
Männlich					
N'	106	95			
Schwer, n (%)	13 (12,26)	0 (0,00)	24,22 [1,46; 402,04]	27,58 [1,62; 470,61]	12,10 [5,64; 18,55]
				< 0,001	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-89). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I	N = 273	N = 275			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Schwerwiegende Infektionen, n (%)					
Interaktionstest				0,0475	
EDSS ≤ 3,5					
N'	201	208			
Schwer, n (%)	10 (4,98)	1 (0,48)	10,35 [1,34; 80,10]	10,84 [1,37; 85,46]	4,49 [1,34; 7,64]
				0,005	
EDSS > 3,5					
N'	72	67			
Schwer, n (%)	3 (4,17)	3 (4,48)	0,93 [0,19; 4,45]	0,93 [0,18; 4,76]	-0,31 [-7,08; 6,46]
				1,000	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-90). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen aus den Einzelstudien – ULTIMATE II**4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalyse für 24W-CDP**

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt *24W-CDP* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE II	N = 272	N = 272		
24W-CDP				
Interaktionstest				0,0145
EDSS ≤ 3,5				
N'	218	206		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (4,1)	7 (3,4)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	1,17 [0,44; 3,14]	0,7543
EDSS > 3,5				
N'	54	66		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0,0)	5 (7,6)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	n. b.	n. b.
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *24W-CDP* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-91). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalyse für 24W-CDI

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt *24W-CDI* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	HR [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE II	N = 272	N = 272		
24W-CDI				
Interaktionstest				0,0290
≤ 1 Schub				
N'	117	110		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (7,7)	3 (2,7)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	2,72 [0,74; 10,05]	0,1177
2 Schübe				
N'	113	122		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (5,3)	9 (7,4)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	0,68 [0,24; 1,91]	0,4610
≥ 3 Schübe				
N'	42	40		
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (9,5)	0 (0,0)		
Median (in Monaten) [95%-KI]	n. e.	n. e.	n. b.	n. b.
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *24W-CDI* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-92). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im MSFC

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSFC-z					
Interaktionstest				0,0013	
0 Läsionen					
N'	131	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	33 (25,2)	26 (19,3)	1,31 [0,83 ; 2,06]	1,41 [0,79; 2,53]	5,93 [-4,04; 15,91]
				0,3016	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	141	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	13 (9,2)	33 (24,4)	0,38 [0,21; 0,69]	0,31 [0,16; 0,63]	-15,22 [-23,91; -6,54]
				0,0011	
Unbekannt^a					
N'	0	2			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-93). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
PASAT-3					
Interaktionstest				0,0233	
EDSS ≤ 3,5					
N'	218	206			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	42 (19,3)	51 (24,8)	0,78 [0,54; 1,12]	0,73 [0,46; 1,15]	-5,49 [-13,37; 2,39]
				0,1968	
EDSS > 3,5					
N'	54	66			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	16 (29,6)	10 (15,2)	1,96 [0,97; 3,95]	2,36 [0,97; 5,75]	14,48 [-0,46; 29,42]
				0,0747	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-94). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
9-HPT					
Interaktionstest				0,0105	
< 38 Jahre					
N'	176	156			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	45 (25,6)	16 (10,3)	2,49 [1,47; 4,23]	3,01 [1,62; 5,58]	15,31 [7,30; 23,32]
				0,0003	
≥ 38 Jahre					
N'	96	116			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	13 (13,5)	19 (16,4)	0,83 [0,43; 1,59]	0,80 [0,37; 1,72]	-2,84 [-12,44; 6,76]
				0,7004	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-95). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
9-HPT					
Interaktionstest				0,0179	
EDSS ≤ 3,5					
N'	218	206			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	53 (24,3)	24 (11,7)	2,09 [1,34; 3,25]	2,44 [1,44; 4,12]	12,66 [5,48; 19,85]
				0,0010	
EDSS > 3,5					
N'	54	66			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	5 (9,3)	11 (16,7)	0,56 [0,21 ; 1,50]	0,51 [0,17; 1,57]	-7,41 [-19,27; 4,45]
				0,2874	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-96). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung in der FIS

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
FIS – Kognitive Dimension					
Interaktionstest				0,0170	
≤ 1 Schub					
N'	117	110			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	11 (9,4)	15 (13,6)	0,69 [0,33; 1,44]	0,66 [0,29; 1,50] 0,4050	-4,23 [-12,55; 4,08]
2 Schübe					
N'	113	122			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	9 (8,0)	14 (11,5)	0,69 [0,31; 1,54]	0,67 [0,28; 1,61] 0,3892	-3,51 [-11,05; 4,03]
≥ 3 Schübe					
N'	42	40			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	10 (23,8)	1 (2,5)	9,52 [1,28; 71,04]	12,19 [1,48; 100,34] 0,0072	21,31 [7,55; 35,07]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-97). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
FIS – Soziale Dimension					
Interaktionstest				0,0091	
≤ 1 Schub					
N'	117	110			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	9 (7,7)	16 (14,5)	0,53 [0,24; 1,15]	0,49 [0,21; 1,16]	-6,85 [-15,02; 1,32]
				0,1368	
2 Schübe					
N'	113	122			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	11 (9,7)	14 (11,5)	0,85 [0,40; 1,79]	0,83 [0,36; 1,92]	-1,74 [-9,61; 6,12]
				0,6792	
≥ 3 Schübe					
N'	42	40			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	10 (23,8)	1 (2,5)	9,52 [1,28; 71,04]	12,19 [1,48; 100,34]	21,31 [7,55; 35,07]
				0,0072	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-98). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
FIS – Gesamtscore					
Interaktionstest				0,0213	
≤ 1 Schub					
N'	117	110			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	9 (7,7)	13 (11,8)	0,65 [0,29; 1,46]	0,62 [0,25; 1,52]	-4,13 [-11,85; 3,60]
				0,3708	
2 Schübe					
N'	113	122			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	10 (8,8)	11 (9,0)	0,98 [0,43; 2,22]	0,98 [0,40; 2,40]	-0,17 [-7,46; 7,13]
				1,0000	
≥ 3 Schübe					
N'	42	40			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	9 (21,4)	1 (2,5)	8,57 [1,14; 64,62]	10,64 [1,28; 88,38]	18,93 [5,61; 32,25]
				0,0148	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-99). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im SDMT

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SDMT					
Interaktionstest				0,0392	
0 Läsionen					
N'	131	135			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	9 (6,9)	5 (3,7)	1,85 [0,64; 5,39]	1,92 [0,63; 5,88]	3,17 [-2,21; 8,54]
				0,2826	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	141	135			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	8 (5,7)	17 (12,6)	0,45 [0,20; 1,01]	0,42 [0,17; 1,00]	-6,92 [-13,69; -0,14]
				0,0584	
Unbekannt^a					
N'	0	2			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	0 (0,0)	1 (50,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-100). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im MSQoL-54

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – PHCS					
Interaktionstest				0,0053	
Weiblich					
N'	178	176			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	27 (15,2)	31 (17,6)	0,86 [0,54; 1,38]	0,84 [0,48; 1,47]	-2,45 [-10,16; 5,26]
				0,5678	
Männlich					
N'	94	96			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	24 (25,5)	8 (8,3)	3,06 [1,45; 6,47]	3,77 [1,60; 8,91]	17,20 [6,79; 27,60]
				0,0018	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-101). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung					
Interaktionstest				0,0097	
0 Läsionen					
N'	131	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	19 (14,5)	38 (28,1)	0,52 [0,31; 0,85]	0,43 [0,23; 0,80]	-13,64 [-23,34; -3,95]
				0,0073	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	141	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	26 (18,4)	18 (13,3)	1,38 [0,80; 2,40]	1,47 [0,76; 2,83]	5,11 [-3,49; 13,70]
				0,2554	
Unbekannt^a					
N'	0	2			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-102). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Subskala Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – Schmerzen					
Interaktionstest				0,0332	
≤ 1 Schub					
N'	117	110			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	16 (13,7)	20 (18,2)	0,75 [0,41; 1,38]	0,71 [0,35; 1,46]	-4,51 [-14,03; 5,02]
				0,3696	
2 Schübe					
N'	113	122			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	18 (15,9)	21 (17,2)	0,93 [0,52; 1,64]	0,91 [0,46; 1,82]	-1,28 [-10,79; 8,22]
				0,8615	
≥ 3 Schübe					
N'	42	40			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	9 (21,4)	2 (5,0)	4,29 [0,99; 18,63]	5,18 [1,04; 25,71]	16,43 [2,30; 30,56]
				0,0489	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Subskala Schmerzen* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-103). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – Soziale Funktion					
Interaktionstest				0,0372	
< 38 Jahre					
N'	176	156			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	52 (29,5)	33 (21,2)	1,40 [0,96; 2,04]	1,56 [0,95; 2,58]	8,39 [-0,91; 17,69]
				0,1012	
≥ 38 Jahre					
N'	96	116			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	15 (15,6)	27 (23,3)	0,67 [0,38; 1,19]	0,61 [0,30; 1,23]	-7,65 [-18,23; 2,93]
				0,1718	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-104). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – Gesundheitliche Belastung					
Interaktionstest				0,0257	
≤ 1 Schub					
N'	117	110			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	42 (35,9)	26 (23,6)	1,52 [1,00; 2,30]	1,81 [1,01; 3,23]	12,26 [0,49; 24,03]
				0,0591	
2 Schübe					
N'	113	122			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	39 (34,5)	40 (32,8)	1,05 [0,73; 1,51]	1,08 [0,63; 1,86]	1,73 [-10,37; 13,82]
				0,7842	
≥ 3 Schübe					
N'	42	40			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	15 (35,7)	20 (50,0)	0,71 [0,43; 1,19]	0,56 [0,23; 1,35]	-14,29 [-35,50; 6,93]
				0,2643	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-105). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – Kognitive Funktion					
Interaktionstest				0,0368	
Weiblich					
N'	178	176			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	37 (20,8)	40 (22,7)	0,91 [0,62; 1,36]	0,89 [0,54; 1,48]	-1,94 [-10,54; 6,65]
				0,7000	
Männlich					
N'	94	96			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	32 (34,0)	18 (18,8)	1,82 [1,10; 3,00]	2,24 [1,15; 4,36]	15,29 [2,93; 27,65]
				0,0209	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der kognitiven Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-106). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion					
Interaktionstest				0,0395	
Osteuropa					
N'	245	250			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	66 (26,9)	56 (22,4)	1,20 [0,88; 1,64]	1,28 [0,85; 1,92]	4,54 [-3,05; 12,13]
				0,2527	
USA und Westeuropa					
N'	27	22			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	1 (3,7)	6 (27,3)	0,14 [0,02; 1,05]	0,10 [0,01; 0,93]	-23,57 [-43,50; -3,64]
				0,0358	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-107). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSQoL-54 – Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion					
Interaktionstest				0,0098	
0 Läsionen					
N'	131	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	22 (16,8)	34 (25,2)	0,67 [0,41; 1,08]	0,60 [0,33; 1,09]	-8,39 [-18,12; 1,33]
				0,1002	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	141	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	45 (31,9)	28 (20,7)	1,54 [1,02; 2,32]	1,79 [1,04; 3,09]	11,17 [0,88; 21,47]
				0,0408	
Unbekannt^a					
N'	0	2			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-108). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im SF-36

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verschlechterung im PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SF-36 - PCS					
Interaktionstest				0,0293	
0 Läsionen					
N'	131	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	21 (16,0)	21 (15,6)	1,03 [0,59; 1,80]	1,04 [0,54; 2,00]	0,47 [-8,29; 9,24]
				1,0000	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	141	135			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	14 (9,9)	32 (23,7)	0,42 [0,23; 0,75]	0,35 [0,18; 0,70]	-13,77 [-22,48; -5,07]
				0,0033	
Unbekannt^a					
N'	-	2			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	-	0 (0,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verschlechterung im PCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-109). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4) – Verbesserung im PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SF-36 – PCS					
Interaktionstest				0,0333	
< 38 Jahre					
N'	176	156			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	26 (14,8)	17 (10,9)	1,36 [0,77; 2,40]	1,42 [0,74; 2,72]	3,88 [-3,29; 11,04]
				0,3284	
≥ 38 Jahre					
N'	96	116			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	6 (6,2)	17 (14,7)	0,43 [0,18; 1,04]	0,39 [0,15; 1,03];	-8,41 [-16,46; -0,35]
				0,0743	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4) – Verbesserung im PCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-110). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verschlechterung im MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SF-36 – MCS					
Interaktionstest				0,0140	
EDSS ≤ 3,5					
N'	218	206			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	34 (15,6)	51 (24,8)	0,63 [0,43; 0,93]	0,56 [0,35; 0,91]	-9,16 [-16,77; -1,55]
				0,0211	
EDSS > 3,5					
N'	54	66			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	17 (31,5)	13 (19,7)	1,60 [0,85; 2,99]	1,87 [0,81; 4,32]	11,78 [-3,88; 27,45]
				0,1459	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verschlechterung im MCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-111). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SF-36 - MCS					
Interaktionstest				0,0379	
EDSS ≤ 3,5					
N'	218	206			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	16 (7,3)	35 (17,0)	0,43 [0,25 ; 0,76]	0,39 [0,21; 0,72]	-9,65 [-15,84; -3,46]
				0,0026	
EDSS > 3,5					
N'	54	66			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	8 (14,8)	7 (10,6)	1,40 [0,54; 3,61]	1,47 [0,50; 4,34];	4,21 [-7,83; 16,25]
				0,5829	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-112). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SF-36 - MCS					
Interaktionstest				0,0487	
Nein					
N'	166	185			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	11 (6,6)	32 (17,3)	0,38 [0,20; 0,74]	0,34 [0,17; 0,70]	-10,67 [-17,31; -4,04]
				0,0030	
Ja					
N'	106	87			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	13 (12,3)	10 (11,5)	1,07 [0,49; 2,31]	1,08 [0,45; 2,59]	0,77 [-8,39; 9,93]
				1,0000	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-113). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalyse für Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 273			
Unerwünschte Ereignisse					
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)					
Interaktionstest	0,0455				
EDSS ≤ 3,5					
N'	218	207			
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)	199 (91,28)	187 (90,34)	1,01 [0,95; 1,07]	1,12 [0,58; 2,16]	0,95 [-4,55; 6,44]
	0,740				
EDSS > 3,5					
N'	54	66			
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)	40 (74,07)	59 (89,39)	0,83 [0,69; 0,99]	0,34 [0,13; 0,91]	-15,32 [-29,17; -1,47]
	0,032				
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-114). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – Schwere unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 273			
Unerwünschte Ereignisse					
Schwere UE, n (%)					
Interaktionstest				0,0428	
≤ 1 Schub					
N'	117	110			
Schwere UE, n (%)	24 (20,51)	9 (8,18)	2,51 [1,22; 5,15]	2,90 [1,28; 6,55]	12,33 [3,40; 21,26]
				0,009	
2 Schübe					
N'	113	123			
Schwere UE, n (%)	13 (11,50)	16 (13,01)	0,88 [0,45; 1,76]	0,87 [0,40; 1,90]	-1,50 [-9,87; 6,86]
				0,843	
≥ 3 Schübe					
N'	42	40			
Schwere UE, n (%)	7 (16,67)	9 (22,50)	0,74 [0,30; 1,80]	0,69 [0,23; 2,07]	-5,83 [-22,99; 11,33]
				0,583	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – Schwere UE* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-115). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 273			
Unerwünschte Ereignisse					
SUE, n (%)					
Interaktionstest				0,0193	
Osteuropa					
N'	245	251			
SUE, n (%)	23 (9,39)	21 (8,37)	1,12 [0,64; 1,97]	1,13 [0,61; 2,11]	1,02 [-3,99; 6,03]
				0,753	
USA und Westeuropa					
N'	27	22			
SUE, n (%)	5 (18,52)	0 (0,00)	9,04 [0,53; 154,97]	11,00 [0,57; 210,89]	17,47 [1,59; 33,35]
				0,028	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *SUE* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-116). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 273			
Unerwünschte Ereignisse					
SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)					
Interaktionstest				0,0407	
Osteuropa					
N'	245	251			
SUE, n (%)	23 (9,39)	20 (7,97)	1,18 [0,66; 2,09]	1,20 [0,64; 2,24]	1,42 [-3,54; 6,38]
				0,634	
USA und Westeuropa					
N'	27	22			
SUE, n (%)	4 (14,81)	0 (0,00)	7,39 [0,42; 130,28]	8,62 [0,44; 169,38]	13,90 [-0,95; 28,75]
				0,121	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-117). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalyse für Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE II	N = 272	N = 273			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Zytopenien, n (%)					
Interaktionstest				0,0331	
Weiblich					
N'	178	176			
Schwer, n (%)	16 (8,99)	5 (2,84)	3,16 [1,18; 8,45]	3,38 [1,21; 9,43]	6,15 [1,28; 11,01]
				0,022	
Männlich					
N'	94	97			
Schwer, n (%)	10 (10,64)	0 (0,00)	21,66 [1,29; 364,52]	24,23 [1,40; 419,71]	10,54 [4,08; 17,00]
				0,001	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-118). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen aus der gepoolten Analyse

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalyse für Krankheitsschübe

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546		
Krankheitsschübe				
Interaktionstest				0,0014
< 38 Jahre				
N'	326	302		
Anzahl der Schübe	53	154		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,088 [0,052; 0,150]	0,277 [0,171; 0,450]	0,317 [0,194; 0,440]	< 0,0001
≥ 38 Jahre				
N'	217	244		
Anzahl der Schübe	44	59		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,090 [0,055; 0,149]	0,108 [0,067; 0,174]	0,834 [0,471; 1,198]	0,4151
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-119). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546		
Krankheitsschübe				
Interaktionstest				0,0020
Osteuropa				
N'	490	493		
Anzahl der Schübe	87	210		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,109 [0,085; 0,141]	0,270 [0,222; 0,329]	0,404 [0,280; 0,527]	< 0,0001
USA und Westeuropa				
N'	53	53		
Anzahl der Schübe	10	3		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Aufgrund der geringen Anzahl der Schubereignisse in der Gruppe USA und Westeuropa konnte der Effekt nicht bewertet werden (Tabelle 4-120).

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid	
	Ublituximab	Teriflunomid	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
ULTIMATE I	N = 543	N = 546		
Krankheitsschübe				
Interaktionstest				0,0455
0 Gd-Läsionen				
N'	284	291		
Anzahl der Schübe	51	86		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,097 [0,060; 0,157]	0,155 [0,099; 0,242]	0,626 [0,365; 0,886]	0,0273
≥ 1 Gd-Läsion				
N'	258	251		
Anzahl der Schübe	46	126		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,069 [0,039; 0,123]	0,198 [0,118; 0,334]	0,348 [0,204; 0,492]	< 0,0001
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Krankheitsschübe* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-121). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im MSFC

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSFC-z					
Interaktionstest				0,0126	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	42 (12,9)	70 (23,2)	0,56 [0,39; 0,79]	0,49 [0,32; 0,75]	-10,30 [-16,28; -4,31]
				0,0008	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	64 (29,5)	73 (29,9)	0,99 [0,74; 1,31]	0,98 [0,66; 1,46]	-0,42 [-8,78; 7,93]
				1,0000	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-122). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSFC-z					
Interaktionstest				0,0163	
0 Läsionen					
N'	284	291			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	65 (22,9)	70 (24,1)	0,95 [0,71; 1,28]	0,94 [0,64; 1,38]	-1,17 [-8,10; 5,76]
				0,7684	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	258	251			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	41 (15,9)	73 (29,1)	0,55 [0,39; 0,77]	0,46 [0,30; 0,71]	-13,19 [-20,37; -6,02]
				0,0004	
Unbekannt^a					
N'	1	4			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkumkehr (Tabelle 4-123). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
PASAT-3					
Interaktionstest				0,0448	
EDSS ≤ 3,5					
N'	418	414			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	68 (16,3)	84 (20,3)	0,80 [0,60; 1,07]	0,76 [0,54; 1,09]	-4,02 [-9,27 ; 1,22]
				0,1511	
EDSS > 3,5					
N'	125	132			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	29 (23,2)	21 (15,9)	1,46 [0,88; 2,42]	1,60 [0,86; 2,98]	7,29 [-2,39; 16,97]
				0,1576	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-124). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
PASAT-3					
Interaktionstest				0,0423	
≤ 1 Schub					
N'	224	201			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	41 (18,3)	42 (20,9)	0,88 [0,60; 1,29]	0,85 [0,52; 1,37]	-2,59 [-10,16; 4,97]
				0,5409	
2 Schübe					
N'	235	247			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	35 (14,9)	50 (20,2)	0,74 [0,50; 1,09]	0,69 [0,43; 1,11]	-5,35 [-12,12; 1,42]
				0,1512	
≥ 3 Schübe					
N'	84	98			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	21 (25,0)	13 (13,3)	1,88 [1,01; 3,53]	2,18 [1,01; 4,68]	11,73 [0,30; 23,17]
				0,0561	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-125). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
9-HPT					
Interaktionstest				0,0169	
EDSS ≤ 3,5					
N'	418	414			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	83 (19,9)	42 (10,1)	1,96 [1,39; 2,76]	2,19 [1,47; 3,27];	9,71 [4,91; 14,52]
				0,0001	
EDSS > 3,5					
N'	125	132			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	18 (14,4)	22 (16,7)	0,86 [0,49; 1,53]	0,84 [0,43; 1,66];	-2,27 [-11,12; 6,58]
				0,7310	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-126). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
9-HPT					
Interaktionstest				0,0323	
EDSS ≤ 3,5					
N'	418	414			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	17 (4,1)	19 (4,6)	0,89 [0,47; 1,68]	0,88 [0,45; 1,72]	-0,52 [-3,29; 2,24]
				0,7362	
EDSS > 3,5					
N'	125	132			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	3 (2,4)	16 (12,1)	0,20 [0,06; 0,66]	0,18 [0,05; 0,63]	-9,72 [-15,90; -3,54]
				0,0034	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-127). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung in der FIS

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
FIS – Kognitive Dimension					
Interaktionstest				0,0482	
≤ 1 Schub					
N'	224	201			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	25 (11,2)	29 (14,4)	0,77 [0,47; 1,28]	0,75 [0,42; 1,32]	-3,27 [-9,64; 3,10]
				0,3816	
2 Schübe					
N'	235	247			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	21 (8,9)	30 (12,1)	0,74 [0,43; 1,25]	0,71 [0,39; 1,28]	-3,21 [-8,68; 2,26]
				0,3002	
≥ 3 Schübe					
N'	84	98			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	14 (16,7)	8 (8,2)	2,04 [0,90 ; 4,63]	2,25 [0,89; 5,66]	8,50 [-1,14; 18,14]
				0,1096	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkumkehr (Tabelle 4-128). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
FIS – Physische Dimension					
Interaktionstest				0,0169	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	111 (34,0)	67 (22,2)	1,53 [1,18; 1,99]	1,81 [1,27; 2,58]	11,86 [4,91; 18,82]
				0,0010	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	50 (23,0)	61 (25,0)	0,92 [0,67; 1,28]	0,90 [0,59; 1,38]	-1,96 [-9,76; 5,85]
				0,6631	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-129). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
FIS – Soziale Dimension					
Interaktionstest				0,0152	
≤ 1 Schub					
N'	224	201			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	22 (9,8)	25 (12,4)	0,79 [0,46; 1,36]	0,77 [0,42; 1,41]	-2,62 [-8,62; 3,38]
				0,4399	
2 Schübe					
N'	235	247			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	22 (9,4)	29 (11,7)	0,80 [0,47; 1,35]	0,78 [0,43; 1,39]	-2,38 [-7,86; 3,10]
				0,4596	
≥ 3 Schübe					
N'	84	98			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	15 (17,9)	6 (6,1)	2,92 [1,18; 7,18]	3,33 [1,23; 9,03]	11,73 [2,27; 21,20]
				0,0188	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-130). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im SDMT

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SDMT					
Interaktionstest				0,0346	
Osteuropa					
N'	490	493			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	26 (5,3)	42 (8,5)	0,62 [0,39; 1,00]	0,60 [0,36; 1,00]	-3,21 [-6,38; -0,05]
				0,0588	
USA und Westeuropa					
N'	53	53			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	7 (13,2)	2 (3,8)	3,50 [0,76; 16,08]	3,88 [0,77; 19,63]	9,43 [-1,03; 19,89]
				0,1607	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-131). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SDMT					
Interaktionstest				0,0342	
Nein					
N'	345	377			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	17 (4,9)	35 (9,3)	0,53 [0,30; 0,93]	0,51 [0,28; 0,92]	-4,36 [-8,07; -0,64]
				0,0299	
Ja					
N'	198	169			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	16 (8,1)	9 (5,3)	1,52 [0,69; 3,34]	1,56 [0,67; 3,63]	2,76 [-2,33; 7,84]
				0,4063	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-132). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im MSQoL-54

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – PHCS					
Interaktionstest				0,0244	
Weiblich					
N'	344	355			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	64 (18,6)	57 (16,1)	1,16 [0,84; 1,60]	1,19 [0,81; 1,77]	2,55 [-3,06; 8,16]
				0,4239	
Männlich					
N'	199	191			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	49 (24,6)	21 (11,0)	2,24 [1,40; 3,59]	2,64 [1,52; 4,61]	13,63 [6,18; 21,08]
				0,0005	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-133). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – PHCS					
Interaktionstest				0,0465	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	78 (23,9)	40 (13,2)	1,81 [1,28; 2,56]	2,06 [1,36; 3,13]	10,68 [4,68; 16,69]
				0,0007	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	35 (16,1)	38 (15,6)	1,04 [0,68; 1,58]	1,04 [0,63; 1,72]	0,56 [-6,13; 7,24]
				0,8988	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-134). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung					
Interaktionstest				0,0107	
0 Läsionen					
N'	284	291			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	33 (11,6)	66 (22,7)	0,51 [0,35; 0,75]	0,45 [0,28; 0,71]	-11,06 [-17,15; -4,97]
				0,0006	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	258	251			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	38 (14,7)	34 (13,5)	1,09 [0,71 ; 1,67]	1,10 [0,67; 1,82]	1,18 [-4,87; 7,23]
				0,7052	
Unbekannt^a					
N'	1	4			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Gesundheitswahrnehmung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-135). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – Gesundheitswahrnehmung					
Interaktionstest				0,0038	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	108 (33,1)	71 (23,5)	1,41 [1,09; 1,82]	1,61 [1,13; 2,29]	9,62 [2,62; 16,62]
				0,0080	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	34 (15,7)	54 (22,1)	0,71 [0,48; 1,04]	0,65 [0,41; 1,05]	-6,46 [-13,57; 0,64]
				0,0962	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Gesundheitswahrnehmung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-136). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Subskala Energie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – Energie					
Interaktionstest				0,0411	
EDSS ≤ 3,5					
N'	418	414			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	128 (30,6)	87 (21,0)	1,46 [1,15; 1,85]	1,66 [1,21; 2,27]	9,61 [3,70; 15,52]
				0,0020	
EDSS > 3,5					
N'	125	132			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	29 (23,2)	35 (26,5)	0,87 [0,57; 1,34]	0,84 [0,47; 1,48]	-3,32 [-13,87; 7,24]
				0,5663	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Subskala Energie* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkumkehr (Tabelle 4-137). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Physischen Rolleneinschränkung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkung					
Interaktionstest				0,0406	
Weiblich					
N'	344	355			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	110 (32,0)	107 (30,1)	1,06 [0,85; 1,32]	1,09 [0,79; 1,50]	1,84 [-5,03; 8,70]
				0,6242	
Männlich					
N'	199	191			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	77 (38,7)	47 (24,6)	1,57 [1,16; 2,13]	1,93 [1,25; 2,99]	14,09 [4,97; 23,20]
				0,0033	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-138). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Physischen Rolleneinschränkung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – Physische Rolleneinschränkung					
Interaktionstest				0,0291	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	123 (37,7)	79 (26,2)	1,44 [1,14; 1,82]	1,71 [1,22; 2,40]	11,57 [4,34; 18,80]
				0,0021	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	64 (29,5)	75 (30,7)	0,96 [0,73; 1,27]	0,94 [0,63; 1,40]	-1,24 [-9,63; 7,14]
				0,8390	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkung* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-139). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – Soziale Funktion					
Interaktionstest				0,0041	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	97 (29,8)	65 (21,5)	1,38 [1,05; 1,82]	1,54 [1,07; 2,22]	8,23 [1,44; 15,02]
				0,0223	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	42 (19,4)	65 (26,6)	0,73 [0,52; 1,02]	0,66 [0,43; 1,03]	-7,28 [-14,93; 0,36]
				0,0769	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-140). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSQoL-54 – Kognitive Funktion					
Interaktionstest				0,0451	
≤ 1 Schub					
N'	224	201			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	65 (29,0)	31 (15,4)	1,88 [1,28; 2,76]	2,24 [1,39; 3,62]	13,59 [5,83; 21,36]
				0,0011	
2 Schübe					
N'	235	247			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	49 (20,9)	45 (18,2)	1,14 [0,80; 1,65]	1,18 [0,75; 1,86]	2,63 [-4,45; 9,71]
				0,4915	
≥ 3 Schübe					
N'	84	98			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	20 (23,8)	24 (24,5)	0,97 [0,58; 1,63]	0,96 [0,49; 1,90]	-0,68 [-13,15; 11,79]
				1,0000	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Funktion* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Schübe in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-141). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.6 Subgruppenanalyse für Verbesserung/Verschlechterung im SF-36

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verbesserung im PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SF-36 – PCS					
Interaktionstest				0,0173	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	108 (33,1)	63 (20,9)	1,59 [1,21; 2,08]	1,88 [1,31; 2,70]	12,27 [5,40; 19,13]
				0,0006	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	60 (27,6)	69 (28,3)	0,98 [0,73; 1,31]	0,97 [0,64; 1,46]	-0,63 [-8,84; 7,58]
				0,9174	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verbesserung im PCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-142). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verbesserung im PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SF-36 – PCS					
Interaktionstest				0,0423	
0 Läsionen					
N'	284	291			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	81 (28,5)	78 (26,8)	1,06 [0,82; 1,39]	1,09 [0,76; 1,57];	1,72 [-5,60; 9,03]
				0,7092	
≥ 1 Läsion(en)					
N'	258	251			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	86 (33,3)	52 (20,7)	1,61 [1,20; 2,17]	1,91 [1,28; 2,86];	12,62 [4,99; 20,25]
				0,0014	
Unbekannt^a					
N'	1	4			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	1 (100,0)	2 (50,0)			
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: nicht in die Berechnung des Interaktionsterms eingegangen.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 5) – Verbesserung im PCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkumkehr (Tabelle 4-143). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4) – Verbesserung im PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SF-36 – PCS					
Interaktionstest				0,0217	
Weiblich					
N'	344	355			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	49 (14,2)	54 (15,2)	0,94 [0,66; 1,34]	0,93 [0,61; 1,41]	-0,97 [-6,22; 4,29]
				0,7495	
Männlich					
N'	199	191			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	31 (15,6)	14 (7,3)	2,13 [1,17; 3,87]	2,33 [1,20 ; 4,54];	8,25 [2,00; 14,50]
				0,0114	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4) – Verbesserung im PCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-144). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4) – Verbesserung im PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SF-36 – PCS					
Interaktionstest				0,0102	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	56 (17,2)	31 (10,3)	1,67 [1,11; 2,52]	1,81 [1,13; 2,90]	6,91 [1,58; 12,25]
				0,0149	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verbesserung zu Woche 96, n (%)	24 (11,1)	37 (15,2)	0,73 [0,45; 1,18]	0,70 [0,40; 1,21]	-4,10 [-10,24; 2,03]
				0,2166	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,4) – Verbesserung im PCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-145). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SF-36 – MCS					
Interaktionstest				0,0432	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	22 (6,7)	40 (13,2)	0,51 [0,31; 0,84]	0,47 [0,27; 0,82]	-6,50 [-11,19; -1,80]
				0,0073	
≥ 38 Jahre					
N'	217	244			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	24 (11,1)	25 (10,2)	1,08 [0,64; 1,83]	1,09 [0,60; 1,97]	0,81 [-4,83; 6,46]
				0,8799	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-146). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SF-36 – MCS					
Interaktionstest				0,0087	
Nein					
N'	345	377			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	22 (6,4)	50 (13,3)	0,48 [0,30; 0,78]	0,45 [0,26; 0,75]	-6,89 [-11,17; -2,60]
				0,0026	
Ja					
N'	198	169			
Verschlechterung zu Woche 96, n (%)	24 (12,1)	15 (8,9)	1,37 [0,74; 2,52]	1,42 [0,72; 2,80]	3,25 [-3,00; 9,49]
				0,3959	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *SF-36 (Responderanalyse mit MID 9,6) – Verschlechterung im MCS* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-147). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.7 Subgruppenanalyse für Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *Nicht schwere UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse					
Nicht schwere UE, n (%)					
Interaktionstest			0,0418		
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Nicht schwere UE, n (%)	301 (92,33)	277 (91,72)	1,01 [0,96; 1,05]	1,09 [0,61; 1,94]	0,61 [-3,63; 4,85]
			0,883		
≥ 38 Jahre					
N'	219	246			
Nicht schwere UE, n (%)	176 (80,37)	220 (89,43)	0,90 [0,83; 0,97]	0,48 [0,29; 0,82]	-9,07 [-15,58; -2,55]
			0,009		
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* – *Nicht schwere UE* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-148). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse					
SUE, n (%)					
Interaktionstest	0,0330				
< 38 Jahre					
N'	326	302			
SUE, n (%)	40 (12,27)	17 (5,63)	2,18 [1,26; 3,76]	2,34 [1,30; 4,23]	6,64 [2,23; 11,05]
				0,005	
≥ 38 Jahre					
N'	219	246			
SUE, n (%)	19 (8,68)	23 (9,35)	0,93 [0,52; 1,66]	0,92 [0,49; 1,74]	-0,67 [-5,88; 4,54]
				0,872	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-149). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse					
SUE, n (%)					
Interaktionstest	0,0264				
Osteuropa					
N'	492	495			
SUE, n (%)	48 (9,76)	38 (7,68)	1,27 [0,85; 1,91]	1,30 [0,83; 2,03]	2,08 [-1,44; 5,60]
				0,261	
USA und Westeuropa					
N'	53	53			
SUE, n (%)	11 (20,75)	2 (3,77)	5,50 [1,28; 23,63]	6,68 [1,40; 31,81]	16,98 [4,92; 29,04]
				0,015	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-150). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse					
SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)					
Interaktionstest	0,0339				
< 38 Jahre					
N'	326	302			
SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)	38 (11,66)	16 (5,30)	2,20 [1,25; 3,86]	2,36 [1,29; 4,33]	6,36 [2,06; 10,66]
	0,006				
≥ 38 Jahre					
N'	219	246			
SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)	19 (8,68)	23 (9,35)	0,93 [0,52; 1,66]	0,92 [0,49; 1,74];	-0,67 [-5,88; 4,54]
	0,872				
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-151). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Region (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse					
SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)					
Interaktionstest				0,0443	
Osteuropa					
N'	492	495			
SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)	47 (9,55)	37 (7,47)	1,28 [0,85; 1,93]	1,31 [0,83; 2,05]	2,08 [-1,40; 5,56]
				0,493	
USA und Westeuropa					
N'	53	53			
SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse, n (%)	10 (18,87)	2 (3,77)	5,00 [1,15; 21,74]	5,93 [1,23; 28,55]	15,09 [3,38; 26,81]
				0,028	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten) – SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Region. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-152). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3.8 Subgruppenanalyse für Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Zytopenien, n (%)					
Interaktionstest				0,0022	
Weiblich					
N'	345	356	3,41 [1,87; 6,23]	3,76 [1,98; 7,12]	8,81 [4,82; 12,81]
Schwer, n (%)	43 (12,46)	13 (3,65)			
				< 0,001	
Männlich					
N'	200	192			
Schwer, n (%)	23 (11,50)	0 (0,00)	45,13 [2,76; 737,82]	50,97 [3,07; 845,42]	11,43 [6,93; 15,93]
				< 0,001	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektkkehr (Tabelle 4-153). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Abstammung (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)					
Interaktionstest				0,0471	
Andere					
N'	10	12			
Gesamt, n (%)	6 (60,00)	0 (0,00)	15,36 [0,97; 243,25]	36,11 [1,67; 779,17]	55,24 [24,37; 86,12]
				0,003	
Weiß					
N'	535	536			
Gesamt, n (%)	257 (48,04)	72 (13,43)	3,58 [2,83; 4,51]	5,96 [4,41; 8,05]	34,6 [29,48; 39,73]
				< 0,001	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Abstammung. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-154). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N =545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)					
Interaktionstest	0,0376				
EDSS ≤ 3,5					
N'	419	415			
Gesamt, n (%)	217 (51,79)	53 (12,77)	4,06 [3,10; 5,30]	7,34 [5,19; 10,37]	39,02 [33,26; 44,78]
	< 0,001				
EDSS > 3,5					
N'	126	133			
Gesamt, n (%)	46 (36,51)	19 (14,29)	2,56 [1,59; 4,11]	3,45 [1,88; 6,33]	22,22 [11,92; 32,52]
	< 0,001				
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-155). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Abstammung (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N =545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)					
Interaktionstest				0,0471	
Andere					
N'	10	12			
Nicht schwer, n (%)	6 (60,00)	0 (0,00)	15,36 [0,97; 243,25]	36,11 [1,67; 779,17]	55,24 [24,37; 86,12]
				0,003	
Weiß					
N'	535	536			
Nicht schwer, n (%)	257 (48,04)	72 (13,43)	3,58 [2,83; 4,51]	5,96 [4,41; 8,05]	34,60 [29,48; 39,73]
				< 0,001	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Abstammung. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-156). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere gemäß EDSS (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N =545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)					
Interaktionstest				0,0376	
EDSS ≤ 3,5					
N'	419	415			
Nicht schwer, n (%)	217 (51,79)	53 (12,77)	4,06 [3,1 ; 5,3]	7,34 [5,19; 10,37]	39,02 [33,26; 44,78]
				< 0,001	
EDSS > 3,5					
N'	126	133			
Nicht schwer, n (%)	46 (36,51)	19 (14,29)	2,56 [1,59; 4,11]	3,45 [1,88; 6,33]	22,22 [11,92; 32,52]
				< 0,001	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere gemäß EDSS. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effektumkehr (Tabelle 4-157). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N =545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Schwerwiegende Infektionen, n (%)					
Interaktionstest				0,0212	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Gesamt, n (%)	22 (6,75)	7 (2,32)	2,91 [1,26; 6,72]	3,05 [1,28; 7,25]	4,43 [1,22; 7,64]
				0,012	
≥ 38 Jahre					
N'	219	246			
Gesamt, n (%)	5 (2,28)	9 (3,66)	0,62 [0,21; 1,83]	0,62 [0,20; 1,86]	-1,38 [-4,44; 1,69]
				0,428	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-158). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N =545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Schwerwiegende Infektionen, n (%)					
Interaktionstest				0,0231	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Nicht schwer, n (%)	7 (2,15)	3 (0,99)	2,16 [0,56; 8,28]	2,19 [0,56; 8,54]	1,15 [-0,78; 3,08]
				0,343	
≥ 38 Jahre					
N'	219	246			
Nicht schwer, n (%)	0 (0,00)	3 (1,22)	0,16 [0,01; 3,09]	0,16 [0,01; 3,09]	-1,19 [-2,79; 0,41]
				0,126	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-159). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N =545	N = 548			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Schwerwiegende Infektionen, n (%)					
Interaktionstest				0,0212	
< 38 Jahre					
N'	326	302			
Schwerwiegend, n (%)	22 (6,75)	7 (2,32)	2,91 [1,26; 6,72]	3,05 [1,28; 7,25]	4,43 [1,22; 7,64]
				0,012	
≥ 38 Jahre					
N'	219	246			
Schwerwiegend, n (%)	5 (2,28)	9 (3,66)	0,62 [0,21; 1,83]	0,62 [0,20; 1,86]	-1,38 [-4,44; 1,69]
				0,428	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)* ergab eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal Alter. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Effekturnkehr (Tabelle 4-160). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

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).

ULTIMATE I: Studienbericht [30], Studienprotokoll [52], Statistischer Analyseplan [34], Publikation¹⁷ [36, 41, 49] Studienregistereinträge [36–42].

ULTIMATE II: Studienbericht [31], Studienprotokoll [53], Statistischer Analyseplan [35], Publikation¹⁷ [43, 47, 49] Studienregistereinträge [43–48].

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.

¹⁷ Enthält auch gefundene Treffer von Registereinträgen aus der bibliografischen Literaturrecherche

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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 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 4-161: 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-162: 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 4-163: 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 4-164: 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.						

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 4-165: 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 4.3.1.3.2.

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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 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 4-166: 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 4-167: 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 4-168: 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 4-169: 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 4.3.1.3.2.

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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 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 4-170: 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 4-171: 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 4.3.1.3.2.***

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.

In die Bewertung des Zusatznutzens wurden zwei RCT (Evidenzstufe Ib) sowie eine auf diesen beiden RCT basierende gepoolte Analyse (Evidenzstufe Ia) eingeschlossen.

Die Studien sowie die darauf basierende gepoolte Analyse sind für das Teilanwendungsgebiet A1 aufgrund der Population, der Art der Intervention, der Art des Komparators, der Studiendauer und aufgrund der Endpunkte relevant. So lag der Anteil der Patienten, die die Definition des Teilanwendungsgebiets A1 erfüllen, bei 93,6 %. Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studien erlauben daher eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Ublituximab gegenüber der zVT. Die Anwendung der Intervention (Ublituximab) entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Der Komparator (Teriflunomid) ist als zVT für das Teilanwendungsgebiet A1 definiert und wurde ebenfalls gemäß Fachinformation angewendet. Die Studiendauer betrug 96 Wochen und erfüllt damit das Kriterium an eine Mindeststudiendauer von zwölf Monaten.

Es wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte sind valide. Das Verzerrungspotenzial war auf Studien- und Endpunktebene niedrig. In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Zudem liegen keine Hinweise vor, dass

die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Die Aussagekraft der Nachweise ist somit sehr hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A1 uneingeschränkt geeignet. Aus den statistisch signifikanten Ergebnissen lassen sich Belege für einen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT ableiten.

Für das Teilanwendungsgebiet A2 liegen keine relevanten Daten vor.

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.

Teilanwendungsgebiet A1

Die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt für das Teilanwendungsgebiet A1 auf Basis der gepoolten Analyse der beiden Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II. Die Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für das Teilanwendungsgebiet A1 als Beleg eingestuft, da sowohl auf Studienebene als auch

auf Ebene aller Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt und das Ausmaß auf Basis von Evidenz der Stufe Ia aus einer gepoolten Analyse zweier RCT bewertet wird. In Tabelle 4-172 werden die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der gepoolten Analyse sowie das darauf basierende Ausmaß des Zusatznutzens von Ublituximab gegenüber der zVT Teriflunomid dargestellt.

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

Tabelle 4-172: Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilanwendungsgebiet A1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1		
Mortalität		Nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate	Rate Ratio 0,457 [0,322; 0,592]; < 0,0001	Erheblich
Behinderung – 24W-CDI	HR 1,88 [1,19; 2,97]; 0,006	Beträchtlich
Behinderung (MSFC) – Verschlechterung im MSFC-z-Score	RR 0,75; [0,60; 0,93]; 0,009	Gering
Behinderung (MSFC) – Verschlechterung im 9-HPT	RR 1,59; [1,19; 2,12]; 0,002	Geringerer Nutzen
Fatigue (FIS) – Verbesserung in der physischen Dimension	RR 1,26; [1,04; 1,54]; 0,023	Gering
Fatigue (FIS) – Verbesserung im Gesamtscore	RR 1,37; [1,07; 1,74]; 0,012	Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL-54 – Verschlechterung im PHCS	RR 0,40; [0,23; 0,69]; 0,001	Erheblich
MSQoL-54 – Verschlechterung im MHCS	RR 0,62; [0,43; 0,91]; 0,016	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Gesundheit	RR 0,69; [0,50; 0,97]; 0,036	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung	RR 0,71; [0,54; 0,94]; 0,020	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der physischen Rolleneinschränkung	RR 0,70; [0,54; 0,91]; 0,008	Gering
MSQoL-54 – Verschlechterung in der sozialen Funktion	RR 0,73; [0,55; 0,96]; 0,025	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung im PHCS	RR 1,46; [1,12; 1,89]; 0,005	Beträchtlich
MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Gesundheit	RR 1,39; [1,10; 1,75]; 0,006	Gering

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1		
MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Energie	RR 1,29; [1,05; 1,59]; 0,015	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der physischen Rolleneinschränkung	RR 1,22; [1,02; 1,46]; 0,031	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der Subskala Schmerzen	RR 1,28; [1,03; 1,60]; 0,030	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der gesundheitlichen Belastung	RR 1,21; [1,02; 1,44]; 0,029	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden	RR 1,34; [1,07; 1,69]; 0,012	Gering
MSQoL-54 – Verbesserung in der kognitiven Funktion	RR 1,35; [1,07; 1,70]; 0,012	Gering
SF-36 – Verschlechterung im PCS (MID 5)	RR 0,64; [0,48; 0,86]; 0,003	Beträchtlich
SF-36 – Verschlechterung im PCS (MID 9,4)	RR 0,56; [0,35; 0,88]; 0,015	Beträchtlich
SF-36 – Verbesserung im PCS (MID 5)	RR 1,28; [1,05; 1,55]; 0,015	Gering
SF-36 – Verbesserung im MCS (MID 9,6)	RR 1,37; [1,06; 1,78]; 0,017	Gering
Sicherheit und Verträglichkeit		
Schwere UE	RR 1,51 [1,16; 1,97]; 0,002	Geringerer Nutzen
Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR 1,49 [1,14; 1,94]; 0,003	Geringerer Nutzen
SUE ^a	RR 1,48 [1,01; 2,18]; 0,045	Geringerer Nutzen ^a
Studienabbruch aufgrund von UE	RR 5,78 [2,01; 16,61]; < 0,001	Geringerer Nutzen
UE von besonderem Interesse		
Zytopenien		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 1,58 [1,25; 2,01]; < 0,001	
Schwer	RR 5,10 [2,85; 9,14]; < 0,001	

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Ublituximab vs. Teriflunomid Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet A1		
Infusionsbedingte Reaktionen		Geringerer Nutzen
Gesamt	RR 3,67 [2,91; 4,63]; < 0,001	
Nicht schwer	RR 3,67 [2,91; 4,63]; < 0,001	
<p>Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>a: In der Auswertung der SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid. Daher wird für die Gesamtrate der SUE in der Gesamtschau nicht von einem geringeren Nutzen ausgegangen.</p>		

Mortalität

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid im Endpunkt *Todesfälle*.

Morbidität

Krankheitsschübe

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *Krankheitsschübe* einen signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer Schubratenreduktion um 54,3 % gegenüber Teriflunomid (Rate Ratio 0,457; 95%-KI [0,322; 0,592]; $p < 0,0001$). Der Schubratenreduktion liegt eine jährliche Schubrate unter Ublituximab in Höhe von 0,084 zugrunde. Das heißt, dass bei den mit Ublituximab behandelten Patienten lediglich circa alle zwölf Jahre mit einem Schub zu rechnen ist, unter Teriflunomid hingegen mit einem Schub circa alle fünf Jahre (Schubrate 0,183). Dabei lag die Schubrate im Kontrollarm der ULTIMATE-Studien deutlich niedriger, als aus den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER zu Teriflunomid zu erwarten war [6, 7]. Im Sinne der AMNutzenV stellt dies eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar. Dies gilt, da Schübe die Gefahr einer bleibenden Störung des Nervensystems mit sich bringen und sich in Symptomen bzw. Funktionseinschränkungen wie Sehbeeinträchtigungen, Parästhesien, extremer Schwäche, Fehlfunktionen von Darm und Blase sowie des Kleinhirns äußern können [54, 55]. Zudem sind Schübe mit erhöhtem emotionalem Stress sowie Depressionen und einer verringerten Lebensqualität assoziiert [56].

Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *Krankheitsschübe* ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

24W-CDI

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab für den Endpunkt *24W-CDI* einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab mit einer um das 1,88-Fache erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Behinderungsgrads im Vergleich zu Teriflunomid (HR 1,88; 95%-KI [1,19; 2,97]; $p = 0,006$). Im Sinne der AMNutzenV stellt dies eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. einer für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung dar.

Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *24W-CDI* ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

MSFC (Responderanalysen)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *MSFC* einen signifikanten Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid hinsichtlich der Verschlechterung im MSFC-z-Score. Das Risiko für eine Verschlechterung im MSFC-z-Score war demnach bei Patienten unter Ublituximab um 25 % niedriger als unter Teriflunomid (RR 0,75; 95%-KI [0,60; 0,93]; $p = 0,009$). Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter

Effekt zuungunsten von Ublituximab hinsichtlich der Verschlechterung im 9- HPT. Hierbei war das Risiko für eine Verschlechterung im 9-HPT unter Ublituximab um 59 % höher als unter Teriflunomid (RR 1,59; 95%-KI [1,19; 2,12]; $p = 0,002$). Der MSFC erfasst den Behinderungsgrad auf Basis physischer und kognitiver Fähigkeiten. Die Akkumulation der Behinderung im Laufe der Erkrankung stellt ein schwerwiegendes Symptom der MS dar, das die Patienten schwer beeinträchtigt und zu Abhängigkeit von ambulanten, bilateralen oder darüberhinausgehenden Hilfsleistungen führt [13]. Im Endpunkt *MSFC* ergibt sich im Sinne der AMNutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen, was einem beträchtlichen Zusatznutzen entspricht. Da der in der Subskala 9-HPT beobachtete geringere Nutzen von Ublituximab auch in den MSFC-z einfließt und sich in diesem gesamthaft ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab gegenüber der zVT ergibt, wird insgesamt von einem Beleg für einen mindestens geringen Zusatznutzen im Endpunkt *MSFC* ausgegangen.

FIS (Responderanalysen)

Die gepoolte Auswertung der Studien ULTIMATE I und II ergab im Endpunkt *FIS* einen statistisch signifikanten Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid hinsichtlich der Verbesserung in der physischen Dimension der FIS sowie der Verbesserung im Gesamtscore. Demnach war der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung in der physischen Dimension erreicht hatten, unter Ublituximab um 26 % höher als unter Teriflunomid (RR 1,26; 95%-KI [1,04; 1,54]; $p = 0,023$). Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtscore war um 37 % höher (RR 1,37; 95%-KI [1,07; 1,74]; $p = 0,012$). Die Fatigue stellt insgesamt das häufigste benannte Symptom bei der Multiplen Sklerose dar und beeinflusst das Leben vieler Patienten dauerhaft [57]. Im Sinne der AMNutzenV bedeutet dies eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung in Form einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung. Insgesamt ergibt sich im Endpunkt *FIS* ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Weitere Endpunkte

In weiteren Endpunkten aus der Kategorie Morbidität (*24W-CDP*, *SDMT*) konnten für das Teilanwendungsgebiet A1 keine statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Endpunkten *MSQoL-54* und *SF-36* aus der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten für das Teilanwendungsgebiet A1 in mehreren Summenskalen und Subskalen statistisch signifikante Effekte beobachtet werden. Demzufolge zeigten unter Ublituximab:

- signifikant mehr Patienten eine Verbesserung in den Skalen PHCS, physische Gesundheit, Energie, physische Rolleneinschränkung, Schmerzen, gesundheitliche Belastung, emotionales Wohlbefinden und kognitive Funktion des *MSQoL-54*;

- signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung in den Skalen PHCS, MHCS, physische Gesundheit, Gesundheitswahrnehmung, physische Rolleneinschränkung und soziale Funktion des *MSQoL-54*;
- signifikant mehr Patienten eine Verbesserung im PCS und MCS des *SF-36* sowie signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung im PCS des *SF-36*.

Dies entspricht einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form der Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich somit in den Endpunkten *MSQoL-54* und *SF-36* jeweils ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der gepoolten Auswertung der Studien ULTIMATE I und II haben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid gezeigt für die Gesamtrate der schweren UE (RR 1,51; 95%-KI [1,16; 1,97]; $p = 0,002$), die Gesamtrate der SUE (RR 1,48; 95%-KI [1,01; 2,18]; $p = 0,045$) und die Gesamtrate der Studienabbrüche aufgrund von UE (RR 5,78; 95%-KI [2,01; 16,61]; $p < 0,001$). Die Auswertung der UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ergab nur für die Gesamtrate der schweren UE einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid (RR 1,49; 95%-KI [1,14; 1,94]; $p = 0,003$), nicht aber in der Gesamtrate der SUE, so dass für letztere in der Gesamtschau nicht von einem geringeren Nutzen ausgegangen wird. Hinsichtlich der Gesamtrate der schweren UE zeigt sich eine wesentliche Überschneidung mit den im unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse „Zytopenien“ enthaltenen Ereignissen (siehe unten). Zudem zeigte sich eine wesentliche Überschneidung hinsichtlich der in der Gesamtrate der schweren UE und der Gesamtrate der SUE enthaltenen Ereignisse. Dies ist bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse entsprechend zu berücksichtigen.

Außerdem haben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid ergeben für folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zytopenien gesamt (RR 1,58; 95%-KI [1,25; 2,01]; $p < 0,001$) und schwer (RR 5,10; 95%-KI [2,85; 9,14]; $p < 0,001$) sowie infusionsbedingte Reaktionen gesamt (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$) und nicht schwer (RR 3,67; 95%-KI [2,91; 4,63]; $p < 0,001$).

In der Gesamtschau waren die unter Ublituximab aufgetretenen Zytopenien bzw. Lymphopenien nicht schwer und gingen im Vergleich zu Teriflunomid nicht mit statistisch signifikant häufigeren Infektionen einher. Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Ublituximab ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den beobachteten Zytopenien bzw. Lymphopenien um den Nachweis des biologischen Wirkmechanismus von Ublituximab handelt, der mehrheitlich mit der ersten Ublituximab-Infusion eintritt und relevant zur Senkung der Schubrate beiträgt. Es handelt sich demnach um erwünschte und in der Regel gut tolerierbare Ereignisse. Nur in Einzelfällen war ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund einer Zytopenie erfolgt. Es zeigte sich kein zeitlicher Zusammenhang zwischen reduzierten Lymphozyten-Werten und den beobachteten Infektionen. Zudem zeigten sich keine

Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Ebenso traten die unter Ublituximab beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in deutlicher Mehrheit bei der ersten Infusion auf und nahmen bereits bei der zweiten Behandlung in der Häufigkeit deutlich ab. Konsistent hierzu handelte es sich bei den infusionsbedingten Reaktionen bei den betroffenen Patienten im Wesentlichen um singuläre Ereignisse, die sich bereits nach durchschnittlich 1,3 Tagen wieder zurückbildeten und deren Häufigkeit und Schwere durch Prämedikation bzw. Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden kann. Zudem zeigten sich keine Einschränkungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vielmehr jedoch gab es diesbezüglich statistisch signifikante Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

Im Zuge des Zulassungsprozesses hat auch die EMA das Sicherheitsprofil von Ublituximab als handhabbar bewertet [51].

Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse überwiegen die positiven Effekte hinsichtlich einer langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und hinsichtlich der positiven Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich.

Fazit

Krankheitsmodifizierende Therapien beeinflussen den Verlauf der MS durch Immunsuppression oder -modulation. Insbesondere wirken sie antiinflammatorisch in der schubförmigen Phase [58]. Das Therapieziel besteht unter anderem darin, die Anzahl der Schübe zu verringern und der Akkumulation der Behinderung entgegenzuwirken [59]. Da die MS in ihren klinischen Erscheinungsformen jedoch sehr heterogen ist, gibt es unter den behandelten Patienten erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens und der Wirksamkeit [19]. Trotz Verfügbarkeit von Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, unterschiedlicher Wirksamkeit sowie Unterschieden im Sicherheitsprofil und den Anforderungen an das Monitoring besteht nach wie vor Bedarf für krankheitsmodifizierende Therapien mit hoher Wirksamkeit und angemessenen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen.

Auf Basis der zuvor beschriebenen Ergebnisse der ULTIMATE-Studien zu den Endpunkten *Krankheitsschübe*, *24W-CDI* und *FIS* ergibt sich für Ublituximab in der Kategorie **Morbidität** ein erheblicher Zusatznutzen. Auf Basis der beobachteten Behandlungseffekte im *MSQoL-54* und im *SF-36* ergibt sich in der Kategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein erheblicher Zusatznutzen. In der Kategorie **Mortalität** ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Die statistischen Ergebnisse zeigen einen geringeren Nutzen in der Kategorie **Sicherheit und Verträglichkeit**. Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse überwiegen die positiven Effekte hinsichtlich einer langfristigen Freiheit von Krankheitsschüben und hinsichtlich der positiven Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich. Unter Abwägung der klinischen Relevanz und des kurzfristigen Auftretens der unerwünschten Ereignisse

rechtfertigen die Ergebnisse in der Kategorie **Sicherheit und Verträglichkeit** keine bedeutsame Herabstufung des Zusatznutzens.

Ausgehend von den Vorteilen, insbesondere in den morbiditätsassoziierten Endpunkten sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, stellt sich Ublituximab daher als Therapie mit einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer langfristigen Freiheit bzw. einer deutlichen Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen und einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität dar. Diese Vorteile bestehen bei einem der Substanzklasse entsprechendem, akzeptablem Verträglichkeitsprofil. Unter Berücksichtigung der Schwere und des progredienten Charakters der Erkrankung wird das Ausmaß des Zusatznutzens somit insgesamt als beträchtlich eingestuft. Aufgrund der hohen Aussagekraft der vorliegenden Evidenz in Form einer gepoolten Analyse zweier RCT liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

In der Gesamtschau ergibt sich für Ublituximab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT für alle Patienten im Teilanwendungsgebiet A1.

Teilanwendungsgebiet A2

Für das Teilanwendungsgebiet A2 liegen keine Daten zum Vergleich mit der zVT vor. Ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zVT ist für das Teilanwendungsgebiet A2 daher nicht belegt.

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 4-173: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation A1 Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.	Beträchtlich
Teilpopulation A2 Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.	Nicht belegt

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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 2006²⁰) 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 2006²¹) 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:

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

Endpunkte, die auf bildgebenden Verfahren beruhen, wurden im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt, da diese im Kontext der frühen Nutzenbewertung bis dato als Surrogatendpunkt eingestuft wurden und zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden [2, 11].

An dieser Stelle sei jedoch angemerkt, dass die Nichtberücksichtigung von Endpunkten, die auf bildgebenden Verfahren basieren, allen voran der Magnetresonanztomographie (MRT), im Anwendungsgebiet der MS nicht dem aktuellen Wissensstand entspricht. Im Jahr 2021 wurde die überarbeitete Version der internationalen Leitlinie zum Einsatz der MRT bei der Diagnose und Überwachung der MS veröffentlicht, in der standardmäßig die bildgebende Überwachung des Krankheitsverlaufs empfohlen wird [60]. Die Bedeutung von MRT-Parametern im Management der MS wird auch daran deutlich, dass die Einstufung der Krankheitsaktivität und damit letztlich die Wahl der geeigneten Therapie neben der Schubaktivität insbesondere auf der in der Bildgebung evidenten Läsionslast basiert.

In den ULTIMATE-Studien konnte die Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen sowie der neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen durch Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid signifikant verringert werden. Konsistent zur verringerten MRT-Aktivität zeigte sich klinisch eine deutlich reduzierte Schubrate [49].

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. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Briumvi®. Stand: Oktober 2023; 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung

- von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) vom 19. Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5428/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_BAnz.pdf, aufgerufen am 05.09.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) vom 2. Dezember 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5160/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-b_D-702_BAnz.pdf, aufgerufen am 05.09.2023.
 4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose) vom 19. Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf, aufgerufen am 05.08.2023.
 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, aufgerufen am 20.09.2023.
 6. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(3):247–56. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
 7. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(14):1293–303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf, aufgerufen am 29.11.2023.
 9. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015; 15(9):545–58. doi: 10.1038/nri3871.
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ocrelizumab - vom 02. August 2018; 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261->

3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf, aufgerufen am 26.09.2023.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) vom 07. Januar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_BAnz.pdf, aufgerufen am 26.09.2023.
12. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis; 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-revision-2_en.pdf, aufgerufen am 26.09.2023.
13. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 80(11):1018. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182872855.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose) vom 20. Juni 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3813/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_BAnz.pdf, aufgerufen am 26.09.2023.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444–52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
16. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. 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 Neurology* 2014; 14:58. doi: 10.1186/1471-2377-14-58.
17. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter GR. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) - Administration and Scoring Manual; 2001. Verfügbar unter: https://nms2cdn.azureedge.net/cmssite/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/10-2-3-31-msfc_manual_and_forms.pdf, aufgerufen am 22.11.2023.
18. Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2016; 22(6 Suppl):s141-50.
19. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 9:S5-S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
20. Jones E, Pike J, Marshall T, Ye X. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health

- care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC Health Services Research* 2016; 16(1):294. doi: 10.1186/s12913-016-1532-1.
21. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl 1:S79-83. doi: 10.1093/clinids/18.supplement_1.s79.
 22. Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018; 26:183–91. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.018.
 23. Brochet B, Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol* 2019; 10:261. doi: 10.3389/fneur.2019.00261.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) - vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4420/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_BAnz.pdf, aufgerufen am 04.11.2023.
 25. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(5):721–33. doi: 10.1177/1352458517690821.
 26. Penner I-K, Gass A, Schreiber H, Wattjes MP. Neuropsychologische und Magnetresonanztomographie(MRT)-Diagnostik bei sekundär progredienter Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt* 2021; 92(12):1293–301. doi: 10.1007/s00115-021-01118-9.
 27. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995; 4(3):187–206. doi: 10.1007/BF02260859.
 28. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993; 2(3):217–27. doi: 10.1002/hec.4730020305.
 29. Ware JE, JR. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25(24):3130–9. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008.
 30. TG Therapeutics Inc. TG1101-RMS301 Clinical Study Report; 2021.
 31. TG Therapeutics Inc. TG1101-RMS302 Clinical Study Report; 2021.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Ocrelizumab vom 2. August 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf, aufgerufen am 20.11.2023.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf, aufgerufen am 20.11.2023.
34. TG Therapeutics Inc. Statistical Analysis Plan ULTIMATE I. Version 3.0; 2020.
35. TG Therapeutics Inc. Statistical Analysis Plan ULTIMATE II. Version 3.0; 2020.
36. Clinicaltrials.gov. NCT03277261 - Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 1) (ULTIMATE 1). Study details; 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277261>, aufgerufen am 05.11.2023.
37. Clinicaltrials.gov. NCT03277261 - Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 1) (ULTIMATE 1). Study results; 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277261?tab=results>, aufgerufen am 05.11.2023.
38. ICTRP WHO. Phase III: UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY) - ULTIMATE I STUDY. EUCTR2017-000638-75-PL; 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000638-75-PL>, aufgerufen am 05.11.2023.
39. ICTRP WHO. Phase III: UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY) - ULTIMATE I STUDY. EUCTR2017-000638-75-GB; 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000638-75-GB>, aufgerufen am 23.11.2023.
40. ICTRP WHO. UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY). NCT03277261; 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277261>, aufgerufen am 05.11.2023.
41. EU Clinical Trials. Phase III: UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY). 2017-000638-75; 2017. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000638-75/GB>, aufgerufen am 05.11.2023.
42. EU Clinical Trials. Phase III: UbLiTuximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE I STUDY). 2017-000638-75. Clinical Trial Results; 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000638-75/results>, aufgerufen am 05.11.2023.
43. Clinicaltrials.gov. NCT03277248 - Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS)

- (ULTIMATE II). Study details; 2021. Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277248>, aufgerufen am 05.11.2023.
44. Clinicaltrials.gov. NCT03277248 - Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE II). Study results; 2021. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277248?tab=results>, aufgerufen am 05.11.2023.
45. ICTRP WHO. ubLiTuximab in Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY). NCT03277248; 2021. Verfügbar unter:
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03277248>, aufgerufen am 05.11.2023.
46. ICTRP WHO. Phase III: Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY) - Ultimate II Study. EUCTR2017-000639-15-GB; 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000639-15-GB>, aufgerufen am 05.11.2023.
47. EU Clinical Trials. Phase III: Ublituximab In Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY). 2017-000639-15; 2017. Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000639-15/GB>, aufgerufen am 05.11.2023.
48. EU Clinical Trials. Phase III: Ublituximab in Multiple Sclerosis Treatment Effects (ULTIMATE II STUDY). 2017-000639-15 Clinical Trial Results; 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000639-15/results>, aufgerufen am 05.11.2023.
49. Steinman L, Fox E, Hartung H-P, Alvarez E, Qian P, Wray S et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2022; 387(8):704–14. doi: 10.1056/NEJMoa2201904.
50. European Medicines Agency. Briumvi. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.; 2023. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_de.pdf, aufgerufen am 29.11.2023.
51. European Medicines Agency. Assessment report. Briumvi. International non-proprietary name: ublituximab; 2023. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 21.11.2023.
52. TG Therapeutics Inc. Protocol TG1101-RMS301. Version 5.0 / September 4, 2020; 2020.
53. TG Therapeutics Inc. Protocol TG1101-RMS302. Version 5.0 / September 4, 2020; 2020.
54. Kamel FO. Factors Involved in Relapse of Multiple Sclerosis. *J Microsc Ultrastruct* 2019; 7(3):103–8. doi: 10.4103/JMAU.JMAU_59_18.

55. Nazareth TA, Rava AR, Polyakov JL, Banfe EN, Waltrip Ii RW, Zerkowski KB et al. Relapse prevalence, symptoms, and health care engagement: patient insights from the Multiple Sclerosis in America 2017 survey. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018; 26:219–34. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.002.
56. Nickerson M, Cofield SS, Tyry T, Salter AR, Cutter GR, Marrie RA. Impact of multiple sclerosis relapse: The NARCOMS participant perspective. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4(3):234–40. doi: 10.1016/j.msard.2015.03.005.
57. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. Fatigue beeinflusst das Leben vieler MS-Patienten dauerhaft; 2020. Verfügbar unter: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-erforschen/grafiken-des-quartals/monats/berichte-zu-grafiken-des-quartals/monats/fatigue-beeinflusst-das-leben-vieler-ms-patienten-dauerhaft>, aufgerufen am 22.11.2023.
58. Hauser SL, Cree BA. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine* 2020; 133(12):1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
59. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2020; 47(4):437–55. doi: 10.1017/cjn.2020.66.
60. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, Stefano N de, Enzinger C et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2021; 20(8):653–70. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.

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 ²²] – 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

²² 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	04.11.2023	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. Box 3.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	ublituximab OR briumvi OR Utuxin OR "TG-1101" OR "TG 1101" OR TG1101 OR "LFB-R603" OR "LFB R603" OR LFBR603	75
#2	ublituximab [Supplementary Concept]	27
#3	#1 OR #2	75
#4	randomized controlled trial [pt]	603.656
#5	controlled clinical trial [pt]	694.185
#6	randomized [tiab]	680.113
#7	placebo [tiab]	249.710
#8	clinical trials as topic [mesh:noexp]	201.385
#9	randomly [tiab]	420.675
#10	trial [ti]	295.775
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.571.889
#12	animals [mh] NOT humans [mh]	5.165.588
#13	#11 NOT #12	1.447.952
#14	#3 AND #13	20

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	04.11.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 November 03	
Suchfilter	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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ublituximab OR briumvi OR Utuxin OR "TG-1101" OR "TG 1101" OR TG1101 OR "LFB-R603" OR "LFB R603" OR LFBR603	441
2	exp ublituximab/	420
3	1 or 2	441
4	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.270.022
5	3 and 4	94

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.11.2023	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. – Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ublituximab OR briumvi OR Utuxin OR "TG-1101" OR "TG 1101" OR TG1101 OR "LFB-R603" OR "LFB R603" OR LFBR603	54
2	Kategorie "trials"	54

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), 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/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.11.2023
Eingabeoberfläche	Standardsuche; Feld "Intervention/Treatment"
Suchstrategie	ublituximab OR briumvi OR Utuxin OR "TG-1101" OR "TG 1101" OR TG1101 OR "LFB-R603" OR "LFB R603" OR LFBR603
Treffer	36

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	05.11.2023
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	ublituximab OR briumvi OR Utuxin OR "TG-1101" OR "TG 1101" OR TG1101 OR "LFB-R603" OR "LFB R603" OR LFBR603
Treffer	58 Einträge für 49 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.11.2023
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	ublituximab OR briumvi OR Utuxin OR "TG-1101" OR "TG 1101" OR TG1101 OR "LFB-R603" OR "LFB R603" OR LFBR603
Treffer	7

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine im Volltext gesichteten Texte ausgeschlossen.

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 Registereinträgen 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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. NCT02006485. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02006485 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. Ublituximab Followed by Response-driven Addition of Umbralisib for Treatment-naïve Follicular or Marginal Zone Lymphoma. NCT04508647. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04508647 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. Study to Assess Umbralisib Plus Ublituximab in Participants With Treatment Naïve Follicular Lymphoma. NCT03828448. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03828448 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination With Umbralisib and Venetoclax Compared to Ublituximab in Combination With Umbralisib in Subjects With CLL (ULTRA-V). NCT03801525. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801525 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Ublituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. NCT01744912. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01744912 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. Phase I/II Study of Venetoclax or Lenalidomide in Combination With Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Relapsed or Refractory CLL/SLL and NHL. NCT03379051. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03379051 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. Study of Immunotherapy in Combination With Ublituximab and Umbralisib in Patients With Relapsed-refractory CLL or Richter's Transformation. NCT02535286. Verfügbar unter:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02535286 , aufgerufen am: 05.11.2023.	
08	clinicaltrials.gov. Clinical Trial of Ublituximab and Umbralisib With CHOP (U2-CHOP) Followed by U2 Maintenance (U2-CHOP-U2) in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL). NCT04692155. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04692155 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. Tazemetostat in Combination With Umbralisib and Ublituximab for the Treatment Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. NCT05152459. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05152459 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Study of TG-1701, an Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With B-Cell Malignancies. NCT03671590. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03671590 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Extension Trial of Ublituximab and TGR-1202 in Combination or as Single Agents in Subjects Currently Receiving Treatment on Ublituximab and/or TGR-1202 Trials. NCT03207256. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03207256 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Participants With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02301156. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02301156 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. An Extension Study of Ublituximab in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT04130997. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04130997 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ublituximab in Combination With Umbralisib for Participants Previously Enrolled in Protocol UTX-TGR-304. NCT02656303. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02656303 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. NCT04783415. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04783415 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab + Umbralisib With or Without Bendamustine and Umbralisib Alone in Patients With Previously Treated Non-Hodgkins Lymphoma. NCT02793583. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02793583 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
17	clinicaltrials.gov. Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab (AU2) In Relapsed and Untreated CLL. NCT04624633. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624633 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Phase IIa Study of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT02738775. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02738775 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Umbralisib Plus Ublituximab (U2) in Progressive CLL After Novel Therapy. NCT04149821. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04149821 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. LFB-R603 Dose Finding in Patients With Advanced Stage B-Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT01098188. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01098188 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib, Acalabrutinib or Venetoclax. NCT04016805. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04016805 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Ublituximab for Acute Neuromyelitis Optica (NMO) Relapses. NCT02276963. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02276963 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Maintenance of Efficacy When Transitioning From Anti-CD20 Therapy to Ublituximab (ENHANCE). NCT05877963. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877963 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Study of the Efficacy and Safety of Ublituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. NCT01647971. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01647971 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Lenalidomide, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. NCT04635683. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04635683 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Study of TG-1801 in Subjects With B-Cell Lymphoma. NCT03804996. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03804996 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Study of Cosibelimab in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma. NCT03778073. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03778073 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
28	clinicaltrials.gov. Best Available Therapy Versus Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant for Multiple Sclerosis (BEAT-MS). NCT04047628. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047628 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A7, Publikationstyp nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Study of TG-1801 Alone or in Combination With Ublituximab in Subjects With B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT04806035. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04806035 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. An Extension of the TG1101-RMS201 Trial. NCT03381170. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03381170 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial. NCT03500328. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500328 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A7, Publikationstyp nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. NCT02013128. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013128 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS. NCT03535298. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535298 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A7, Publikationstyp nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02612311. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02612311 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
35	ICTRP WHO. Study to Evaluate the Maintenance of Efficacy When Transitioning From Anti-CD20 Therapy to Ublituximab (ENHANCE). NCT05877963. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877963 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
36	ICTRP WHO. Tazemetostat in Combination With Umbralisib and Ublituximab for the Treatment Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. NCT05152459. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05152459 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	ICTRP WHO. Study of TG-1801 Alone or in Combination With Ublituximab in Subjects With B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT04806035. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04806035 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
38	ICTRP WHO. Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. NCT04783415. Verfügbar unter:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04783415 , aufgerufen am: 05.11.2023.	
39	ICTRP WHO. Clinical Trial of Ublituximab and Umbralisib With CHOP (U2-CHOP) Followed by U2 Maintenance (U2-CHOP-U2) in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL). NCT04692155. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04692155 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	ICTRP WHO. Lenalidomide, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. NCT04635683. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04635683 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
41	ICTRP WHO. An Open Label Extension Study of Ublituximab in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. EUCTR2019-003625-16-HR. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003625-16-HR , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
42	ICTRP WHO. Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab (AU2) In Relapsed and Untreated CLL. NCT04624633. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04624633 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	ICTRP WHO. Ublituximab Followed by Response-driven Addition of Umbralisib for Treatment-naïve Follicular or Marginal Zone Lymphoma. NCT04508647. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508647 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	ICTRP WHO. An Open Label Extension Study of Ublituximab in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. EUCTR2019-003625-16-PL. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003625-16-PL , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
45	ICTRP WHO. Umbralisib Plus Ublituximab (U2) in Progressive CLL After Novel Therapy. NCT04149821. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04149821 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	ICTRP WHO. An Extension Study of Ublituximab in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT04130997. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04130997 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
47	ICTRP WHO. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib, Acalabrutinib or Venetoclax. NCT04016805. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
48	ICTRP WHO. Study to Assess Umbralisib Plus Ublituximab in Patients With Treatment Naïve Follicular Lymphoma. NCT03828448. Verfügbar unter:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03828448 , aufgerufen am: 05.11.2023.	
49	ICTRP WHO. Study of TG-1801 in Subjects With B-Cell Lymphoma. NCT03804996. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804996 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	ICTRP WHO. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination With Umbralisib and Venetoclax Compared to Ublituximab in Combination With Umbralisib in Subjects With CLL (ULTRA-V). NCT03801525. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801525 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
51	ICTRP WHO. Study of Cosibelimab in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma. NCT03778073. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778073 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	ICTRP WHO. Study of TG-1701, an Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With B-Cell Malignancies. NCT03671590. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03671590 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	ICTRP WHO. A Multi-Center, Open-Label, Extension Study of Ublituximab (TG-1101) in Combination with TGR-1202 for Patients Previously Enrolled in Protocol UTX-TGR-304. EUCTR2016-004339-19-GB. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004339-19-GB , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
54	ICTRP WHO. Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial. NCT03500328. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500328 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A7, Publikationstyp nicht erfüllt
55	ICTRP WHO. A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma (Non-Hodgkin lymphoma is an uncommon cancer that develops in the lymphatic system, which is a network of vessels and glands spread throughout your body).. EUCTR2016-004718-90-ES. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004718-90-ES , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	ICTRP WHO. An Extension of the TG1101-RMS201 Trial. NCT03381170. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381170 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
57	ICTRP WHO. Phase I/II Study of Venetoclax or Lenalidomide in Combination With Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Relapsed or Refractory CLL/SLL and NHL. NCT03379051. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
58	ICTRP WHO. Extension Trial of Ublituximab and TGR-1202 in Combination or as Single Agents in Subjects Currently Receiving Treatment on Ublituximab and/or TGR-1202 Trials. NCT03207256. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03207256 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
59	ICTRP WHO. Extension Study for Patients Previously Enrolled in Protocol UTX-TGR-304. EUCTR2016-004339-19-ES. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2016-004339-19-ES , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
60	ICTRP WHO. A Multi-Center, Open-Label, Compassionate Use Extension Study of Ublituximab (TG-1101) in Combination with Umbralisib (TGR-1202) for Patients Previously Enrolled in Protocol UTX-TGR-304. EUCTR2016-004339-19-PL. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2016-004339-19-PL , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	ICTRP WHO. A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + Umbralisib with or without Bendamustine and Umbralisib alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma. EUCTR2016-004718-90-PL. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2016-004718-90-PL , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
62	ICTRP WHO. A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's lymphoma (Non-Hodgkin lymphoma is an uncommon cancer that develops in the lymphatic system, which is a network of vessels and glands spread throughout your body). EUCTR2016-004718-90-GB. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2016-004718-90-GB , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
63	ICTRP WHO. A Phase 3 Randomise study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 (Umbralisib) Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (A Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of cancer that starts from cells that become certain white blood cells (called lymphocytes) in the bone marrow. The cancer (leukemia) cells start in the bone marrow but then go into the blood). EUCTR2015-005758-36-GB. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2015-005758-36-GB , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
64	ICTRP WHO. A Phase 3 Randomise study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (A Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of cancer that starts from cells that become certain white blood cells (called lymphocytes) in the bone marrow. The cancer (leukemia) cells start in the bone marrow but then go into the blood). EUCTR2015-005758-36-BG. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2015-005758-36-BG , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-BG , aufgerufen am: 05.11.2023.	
65	ICTRP WHO. A Phase 3 Randomise study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 (Umbralisib) Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (A Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a type of cancer that starts from cells that become certain white blood cells (called lymphocytes) in the bone marrow. The cancer (leukemia) cells start in the bone marrow but then go into the blood). EUCTR2015-005758-36-PL. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005758-36-PL , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	ICTRP WHO. Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab + Umbralisib With or Without Bendamustine and Umbralisib Alone in Patients With Previously Treated Non-Hodgkins Lymphoma. NCT02793583. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02793583 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
67	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ublituximab in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. NCT02738775. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738775 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
68	ICTRP WHO. An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ublituximab in Combination With TGR-1202 for Patients Previously Enrolled in Protocol UTX-TGR-304. NCT02656303. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656303 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
69	ICTRP WHO. Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02612311. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02612311 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
70	ICTRP WHO. Study of Immunotherapy in Combination With Ublituximab and Umbralisib in Patients With Relapsed-refractory CLL or Richter's Transformation. NCT02535286. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535286 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
71	ICTRP WHO. Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02301156. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301156 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
72	ICTRP WHO. Ublituximab for Acute Neuromyelitis Optica (NMO) Relapses. NCT02276963. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276963 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
73	ICTRP WHO. Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. NCT02013128. Verfügbar unter:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013128 , aufgerufen am: 05.11.2023.	
74	ICTRP WHO. Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. NCT02006485. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006485 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	ICTRP WHO. Ublituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. NCT01744912. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01744912 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
76	ICTRP WHO. Study of the Efficacy and Safety of Ublituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. NCT01647971. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647971 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	ICTRP WHO. LFB-R603 Dose Finding in Patients With Advanced Stage B-Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT01098188. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098188 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
78	ICTRP WHO. Open, non-controlled, multicentre, first-in-man study using escalating doses of LFB-R603 in patients with advanced stage B-Chronic lymphocytic leukemia - CD20-0703. EUCTR2008-002601-40-FR. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002601-40-FR , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
79	EU Clinical Trials Register. An Open Label Extension Study of Ublituximab in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. 2019-003625-16. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003625-16 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
80	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 (Umbralisib) Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2015-005758-36. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005758-36 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
81	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Open-Label, Compassionate Use Extension Study of Ublituximab (TG-1101) in Combination with Umbralisib (TGR-1202) for Patients Previously Enrolled in Protocol UTX-TGR-304. 2016-004339-19. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004339-19 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
82	EU Clinical Trials Register. A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	with Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma. 2016-004718-90. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90 , aufgerufen am: 05.11.2023.	
83	EU Clinical Trials Register. Open, non-controlled, multicentre, first-in-man study using escalating doses of LFB-R603 in patients with advanced stage B-Chronic lymphocytic leukemia. 2008-002601-40. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002601-40 , aufgerufen am: 05.11.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-174 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 4-174 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II sind hinsichtlich ihres Designs und ihrer Methodik identisch. Die Angaben hierzu erfolgen daher in einer gemeinsamen Tabelle.		
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II waren im Wesentlichen darauf ausgelegt, die jährliche Schubrate sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid bei Patienten mit RMS zu bewerten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Double-Dummy-Studie. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme (Ublituximab oder Teriflunomid) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die Originalprotokolle der Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II (Version 1.0) wurden am 14. April 2017 finalisiert. Die Teilnehmer wurden ab Protokollversion 2.1 in die Studie aufgenommen.</p> <p>Relevante Änderungen nach Version 2.1</p> <p>Version 3.0 (vom 03. August 2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Abschnitte 7.2.1.3 und 7.2.1.4 wurden entsprechend den Änderungen zu den UE in der Prüfarztbroschüre aktualisiert. <p>Version 3.1 (vom 20. Oktober 2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> Verwendung der Version 4.03 des Einstufungssystems des National Cancer Institute für UE. Die Werte der FS-Skala sollten den Symptomen des Teilnehmers entsprechen. Bei Schüben mussten die Teilnehmer nur dann erneut eine Zustimmung erteilen, wenn es sich um einen bestätigten Schub handelt. Malignität wurde als Abbruchgrund aufgenommen. Der behandelnde Neurologe übernahm die MSFC- und SDMT-Untersuchungen. Das BART (Blinded Assessment Relapse Team; verblindetes Team zur Bewertung der Schübe) sollte die Stichprobengröße neu bewerten, wenn 210 von 220 Patienten pro Arm randomisiert worden waren. Die vom untersuchenden Neurologen ermittelten EDSS-Scores durften nicht an den behandelnden Neurologen und den verantwortlichen Prüfarzt (Principal Investigator) weitergegeben werden, sofern letzterer auch als behandelnder Neurologe fungierte. UE, einschließlich Schwangerschaften und medizinisch bestätigte Todesfälle, wurden ab dem Tag der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 20 Wochen nach Abbruch erfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die im Protokoll definierten Ereignisse von besonderem Interesse (Abschnitt 9.10.6) wurden aktualisiert. <p>Version 4.0 (vom 17. Januar 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellungen bei den Ausschlusskriterien, um mögliche Fehlinterpretationen zu vermeiden. Streichung von Kriterium Nummer 18 und Überarbeitung der Kriterien 5; 14 und 23. <p>Version 5.0 (vom 04. September 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der sekundären Endpunkte. • Aktualisierung der tertiären Endpunkte. • Klarstellung/Korrektur der Ausschlusskriterien 13b; 15 und 21. • Definition der durch den behandelnden Neurologen medizinisch bestätigten Schübe. • Anforderung hinzugefügt, die besagte, dass die Teilnehmer erneut zustimmen mussten, wenn der behandelnde Neurologe einen Schub medizinisch bestätigte. • Aktualisierung des Referenzzeitpunkts für Teilnehmer, die nach bestätigtem Schub erneut der Studienteilnahme zustimmten. • Klarstellung zur Definition der Behinderungsprogression. • Klarstellung, dass die Auswertung der Behinderung eine Post-hoc-Analyse darstellte. • Klarstellung zur Nachverfolgung von UE, wenn ein Teilnehmer die Studie abbrach. • Klarstellung, dass von Teilnehmern berichtete Ergebnisse (FIS, MSQoL) bei der Visite zum frühzeitigen Behandlungsabbruch auch erhoben werden sollten. • Definition von IRR und Klärung, dass diese separat erhoben werden sollten. • Aktualisierte Definitionen der Populationen ITT, mITT und PP. • Weitergehende Definition von TEAE. • Klarstellung, dass Hospitalisierungen aufgrund der Grunderkrankung (MS-Krankheitsprogression) und aufgrund eines Schubes nicht als SUE berichtet werden mussten. • Protokollliste zu den AESI wurde mit Verweis auf die gültige Prüfartzbroschüre ersetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter: 18 bis 55 Jahre. 2. Diagnose einer RMS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. ≥ 2 Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren oder 1 Schub im Jahr vor dem Screening und/oder ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion.</p> <p>4. Anomalien im Gehirn, die auf MS hindeuten; nachgewiesen durch MRT.</p> <p>5. Aktive Erkrankung.</p> <p>6. EDSS 0 bis 5,5 (einschließlich) zum Screening-Zeitpunkt.</p> <p>7. B-Zell-Zahl ≥ 5 % der Gesamtymphozyten.</p> <p>8. Neurologisch stabil über ≥ 30 Tage vor dem Screening und zu Studienbeginn.</p> <p>9. Teilnehmerinnen, die nicht im gebärfähigen Alter waren, die eine chirurgische Sterilisation nachwiesen, sowie Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter, deren Serumschwangerschaftstest bei Studienbeginn negativ war. Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter und alle männlichen Partner mussten eingewilligt haben, eine medizinisch/klinisch akzeptable Verhütungsmethode während des gesamten Behandlungszeitraums und über 20 Wochen nach Beendigung der aktiven Behandlung anzuwenden. Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter mussten zugestimmt haben, während der aktiven Behandlung und in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up) alle vier Wochen einen Urinschwangerschaftstest zu machen.</p> <p>10. Fruchtbare männliche Studienteilnehmer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren, mussten zugestimmt haben, während des Behandlungszeitraums und für weitere 20 Wochen nach Beendigung der aktiven Behandlung ein Kondom zu verwenden. Zustimmung zu einem beschleunigten Ausscheidungsverfahren nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei vorzeitigem Austritt aus der Studie.</p> <p>11. Bereitschaft und Fähigkeit, die Studienverfahren sowie die Nachbeobachtungsverfahren einzuhalten. Schriftliche Einwilligung wurde abgegeben.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Behandlung mit Anti-CD20-Therapie oder mit einer anderen gegen B-Zellen gerichteten Behandlung.</p> <p>2. Zu irgendeinem Zeitpunkt vor Randomisierung mit einer der folgenden Therapien behandelt:</p> <ol style="list-style-type: none"> Alemtuzumab; Natalizumab; Teriflunomid; Leflunomid; Stammzelltransplantation. <p>3. Teriflunomid kontraindiziert oder Unverträglichkeit einer Anwendung von Teriflunomid.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Therapien, die nicht erlaubt waren (mindestens vier Wochen vor der Randomisierung): Phenytoin, Warfarin, Tolbutamid, Johanniskraut oder Colestyramin. 5. In den Monaten vor dem Screening mit krankheitsmodifizierenden Therapien behandelt: <ol style="list-style-type: none"> a. innerhalb von 24 Monaten mit Cladribin; b. innerhalb von 6 Monaten mit Daclizumab, Azathioprin, Methotrexat oder Cyclophosphamid. c. innerhalb von 90 Tagen mit Fingolimod oder mit experimentellen S1P-Modulatoren, IV-Immunglobulin und Plasmapherese. d. innerhalb von 30 Tagen mit Glatirameracetat, Interferonen, Dimethylfumarat, Laquinimod oder Glukokortikoiden. 6. Diagnose einer primär progredienten MS (PPMS). 7. Schwangere oder stillende Frauen. 8. Krankheitsdauer ≥ 10 Jahre seit Beginn bei Patienten mit einem EDSS-Wert $\leq 2,0$. 9. MRT und/oder Gadolinium kontraindiziert. 10. Bekanntes Vorliegen anderer neurologischer Erkrankungen, die für eine MS gehalten werden könnten. 11. Aktuelle Anzeichen oder bekannte Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Infektion. Hierzu zählten: <ol style="list-style-type: none"> a. chronische oder andauernde aktive virale, bakterielle Infektion oder Pilzinfektion, die eine langfristige systemische Behandlung erforderte; z. B., aber nicht beschränkt auf: progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), chronische Niereninfektion, chronische Infektion der Brust mit Bronchiektasen, Tuberkulose (TB) oder aktive Hepatitis C; b. frühere schwere opportunistische oder atypische Infektionen; c. positive Serologie auf Hepatitis B oder Hepatitis C oder humanes Immundefizienzvirus (HIV) in der Anamnese. 12. Klinisch signifikantes Trauma des zentralen Nervensystems (ZNS) in der Anamnese (z. B. Schädel-Hirn-Trauma, Hirnprellung, Rückenmarkskompression). 13. Lebererkrankung in der Anamnese, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ol style="list-style-type: none"> a. bekannte Vorgeschichte einer aktiven Hepatitis B oder C zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Randomisierung. Oder bekannte Vorgeschichte einer aktiven Hepatitis A innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung; b. Vorliegen einer klinisch signifikanten chronischen Leber- oder Gallenerkrankung;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> c. moderate oder schwere Leberfunktionsstörung; definiert als Child-Pugh-Score B bzw. C, basierend auf der Messung des Gesamtbilirubins, des Serumalbumins, der INR (International Normalized Ratio) sowie auf dem Vorliegen/Fehlen und dem Schweregrad eines Aszites und einer hepatischen Enzephalopathie; d. einer der folgenden abnormalen Laborwerte zum Screening oder bei der ersten Infusion: <ul style="list-style-type: none"> i. ALT/SGPT > 2 × ULN (Oberer Normwert); ii. AST/SGOT > 2 × ULN (Oberer Normwert). <p>14. Frühere Diagnose einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (AIDS).</p> <p>15. Nierenfunktionsstörungen in der Anamnese, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hypoproteinämie (z. B. bei schwerer Nierenerkrankung oder nephrotischem Syndrom) mit Serumalbumin < 3,0 g/dl. b. schwere Niereninsuffizienz, die eine Nierendialyse erfordert. <p>16. Medizinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (einschließlich allergische Reaktionen), entweder aktuell oder in der Anamnese, aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Kortikosteroiden; b. Diphenhydramin; c. murinen oder murin/humanen chimären Antikörpern. <p>17. Teilnehmer mit signifikant eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder mit signifikanter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hämatokrit < 24 % und/oder b. absolute Zahl der weißen Blutkörperchen < 4.000 Zellen/mm³ und/oder c. Thrombozytenzahl < 150.000 Zellen/mm³ und/oder d. absolute Neutrophilenzahl ≤ 1.500 Zellen/mm³. <p>18. Absolute Lymphozytenzahl niedriger als 1.000/Mikroliter.</p> <p>19. Alle schweren und/oder nichtkontrollierten medizinischen Erkrankungen oder andere Zustände, die die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen hätten können; wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. symptomatische oder in der Anamnese bestätigte kongestive Herzinsuffizienz (Funktionsklassen III – IV der New York Heart Association). b. QTcF bei Frauen > 450 ms; bei Männern > 30 ms.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. Angina pectoris, die medikamentös nicht gut eingestellt ist.</p> <p>d. schlecht eingestellte oder klinisch signifikante atherosklerotische Gefäßerkrankung, einschließlich zerebrovaskulärem Ereignis, transitorischer ischämischer Attacke, Angioplastie, kardialen oder vaskulärem Stenting in den sechs Monaten vor dem Screening.</p> <p>20. Andere signifikante gleichzeitige, unkontrollierte medizinische Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Erkrankungen des Herzens, der Nieren, der Leber, hämatologische, gastrointestinale, endokrine Erkrankungen, Immunschwächeerkrankung, pulmonale, zerebrale, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, die die Sicherheit des Teilnehmers, die zuverlässige Teilnahme an der Studie, die Auswertung der Endpunkte beeinträchtigen hätten können, oder die die Verwendung von Medikamenten erforderlich gemacht hätten, die nach dem Prüfplan nicht zulässig waren (gemäß Bestimmung durch den verantwortlichen Prüfarzt).</p> <p>21. Teilnahme an einer anderen klinischen Interventionsstudie. Die Teilnahme an einer nicht-interventionellen Studie bedurfte der Genehmigung durch den Sponsor.</p> <p>22. Fehlende Fähigkeit oder Bereitschaft, die im Protokoll beschriebenen Studienverfahren oder Verfahren der Nachbeobachtung einzuhalten.</p> <p>23. Fehlende Immunität gegen Varizellen, die durch ein Screening auf IgG-Antikörper gegen das Varizella-Zoster-Virus festgestellt wurde. Der Teilnehmer konnte geimpft und erneut gescreent werden.</p> <p>24. Impfung mit einem Lebendvirus innerhalb von zwei Monaten vor der Randomisierung.</p> <p>25. Vorgeschichte oder Vorliegen einer Malignität (außer bei chirurgisch entfernten Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelkarzinom der Haut), einer lymphoproliferativen Erkrankung oder vollständige Bestrahlung der Lymphknoten oder Knochenmarkstransplantation in der Anamnese.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>ULTIMATE I Die Studie wurde an 60 Studienzentren in neun Ländern in Europa und Nordamerika durchgeführt.</p> <p>ULTIMATE II Die Studie wurde an 50 Studienzentren in acht Ländern in Europa und Nordamerika durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	<p>Interventionsarm</p> <p>Ublituximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stärke und pharmazeutische Darreichungsform: 15 ml (10 mg/ml) oder 6 ml (25 mg/ml) in einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Durchstechflasche aus Glas zur Einzelanwendung, verdünnt mit Natriumchlorid (NaCl) 0,9 % zu einem Gesamtvolumen von 250 ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 150 mg in Woche 1 an Tag 1 mit einer Infusionsdauer von vier Stunden, gefolgt von 450 mg in Woche 3 an Tag 15 sowie in den Wochen 24; 48 und 72 mit einer Infusionsdauer von jeweils einer Stunde. • Art der Verabreichung: Infusion i. v. <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmazeutische Darreichungsform: Tablette. • Dosierung: Eine Tablette täglich beginnend in Woche 1 an Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95. • Art der Verabreichung: oral. <p>Kontrollarm</p> <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmazeutische Darreichungsform: 15 ml oder 6 ml in einer Durchstechflasche aus Glas zur Einzelanwendung, verdünnt mit NaCl 0,9 % zu einem Gesamtvolumen von 250 ml. • Dosierung: Verabreichung in Woche 1 an Tag 1 mit einer Infusionsdauer von vier Stunden, gefolgt von einer Infusion in Woche 3 an Tag 15 sowie in den Wochen 24; 48 und 72 mit einer Infusionsdauer von jeweils einer Stunde. • Art der Verabreichung: Infusion i. v. <p>Teriflunomid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stärke und pharmazeutische Darreichungsform: Tablette zu 14 mg. • Dosierung: Eine Tablette täglich, beginnend in Woche 1 an Tag 1 bis zum letzten Tag der Woche 95. • Art der Verabreichung: oral. <p>Dauer der Behandlung</p> <p>Die maximale Studiendauer für jeden Teilnehmer betrug 120 Wochen und umfasste eine vierwöchige Screening-Phase, eine 96-wöchige Behandlungsphase und eine 20-wöchige Nachbeobachtungsphase (Follow-up).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Primärer Endpunkt (Wirksamkeit)</p> <p>Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war die ARR (Annualized Relapse Rate; jährliche Schubrate), definiert als die Anzahl der vom IRAP (Independent Relapse Adjudication Panel) bestätigten Schübe pro Teilnehmerjahr. Die Schätzung der ARR für eine Behandlungsgruppe ergab sich aus der Gesamtzahl der Schübe der Teilnehmer in der jeweiligen Behandlungsgruppe geteilt durch die aufsummierte Behandlungsdauer der Teilnehmer in dieser spezifischen Behandlungsgruppe. Die Teilnehmer wurden bis zu 96 Wochen behandelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundäre Endpunkte (Wirksamkeit)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen zu Woche 96, ermittelt durch MRT. 2. Gesamtzahl der neuen und sich vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen zu Woche 96, ermittelt durch MRT. 3. Zeit bis zur nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (12W-CDP) während des 96-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraums.* 4. Anteil der Teilnehmer mit NEDA-Status (No Evidence of Disease Activity) von Woche 24 bis 96. 5. Anteil der Teilnehmer, bei denen sich der SDMT von Studienbeginn bis Woche 96 verschlechtert. 6. Prozentuale Veränderung des Hirnvolumens von Studienbeginn bis zu Woche 96. <p>*Die CDP über mindestens 12 Wochen während des 96-wöchigen Behandlungszeitraums wurde anhand gepoolter Daten aus ULTIMATE I und ULTIMATE II analysiert.</p> <p>Tertiäre Endpunkte (Wirksamkeit)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung des MSFC-Scores von Studienbeginn bis zu Woche 96. 2. Zeit bis zur 24W-CDP. 3. Zeit bis zur 12W-CDI. 4. Zeit bis zur 24W-CDI. 5. Ergebnisse zum Gesundheitsstatus (MSQoL-54 einschließlich SF-36, FIS, Hospitalisierung, Gabe von Steroiden, Arbeitsunfähigkeit). 6. Gesamtvolumen der Gd-anreichernden T1-Läsionen im Verlauf des Behandlungszeitraums, ermittelt durch MRT. 7. Volumen der T2-Läsionen. 8. Volumen der T1-hypointensen Läsionen (Black Holes). 9. Anteil der Teilnehmer ohne Behinderungsprogression zu den Wochen 24; 48 und 96. 10. Anteil der Teilnehmer mit Schüben. 11. Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. <p>Pharmakokinetik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Serumkonzentration von Ublituximab. <p>Sicherheit</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Körperliche Untersuchung. 2. Vitalparameter. 3. EKG (Elektrokardiogramm). 4. Laborwerte zur Sicherheit. 5. UE.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sonstige Variablen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Immunogenität; Vorhandensein von ADA (Anti-Drug-Antikörper) gegen Ublituximab. 2. Pharmakokinetische Parameter (Anteil an CD19⁺-B-Zellen).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung der Endpunkthierarchie (sekundär und tertiär)</p> <p><u>Tertiär nach sekundär</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Teilnehmer, bei denen sich der SDMT von Studienbeginn bis zu Woche 96 verschlechterte. <p><u>Sekundär nach tertiär</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumen der T2-Läsionen. • Volumen der T1-hypointensen Läsionen (Black Holes). • Anteil der Teilnehmer ohne Behinderungsprogression zu den Wochen 24; 48 und 96.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ausgangsbasis für die Ermittlung der Stichprobengröße war die 40-prozentige Verringerung der ARR unter Ocrelizumab in den Studien OPERA I und II. Die ARR-Annahme zu Teriflunomid basierte auf den Ergebnissen der Studien TENERE und TEMSO, (ARR in TEMSO 0,319). Für die Kalkulation wurde als konservative Schätzung eine Verschiebung zu niedrigeren Raten angenommen (ARR-Annahme für Teriflunomid: 29 %). Bei einer ARR-Reduktion von 40 % unter Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid ergab sich eine ARR unter Ublituximab von 0,174. Unter diesen Annahmen waren 200 Patienten pro Gruppe erforderlich.</p> <p>Zur Anwendung kam ein zweiseitiger Test der Nullhypothese $H_0: RR = 1,00$ gegen die Alternative $H_a: RR \neq 1,00$ mittels Maximum-Likelihood-Schätzung in einer Negativbinomialregression. Eine Stichprobengröße von jeweils 220 Patienten in beiden Gruppen mit einer durchschnittlichen Expositionszeit von 1,75 Jahren ergab eine Power von 80 % zur Ermittlung einer Rate Ratio von 0,60 (entspricht einer 40-prozentigen Reduktion) bei einem Typ-I-Fehler (Alpha) von insgesamt 0,05 und einer Negativbinomialregressionsverteilung der Schübe über 100 Wochen. Um mögliche Verluste von bis zu 10 % zu berücksichtigen, wurde die erforderliche Stichprobengröße auf 220 je Gruppe oder auf insgesamt 440 erhöht.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studien waren keine Interimsanalysen zur Wirksamkeit geplant.</p> <p>Eine Interimsanalyse zur Neubewertung der Stichprobengröße durch ein verblindetes Team zur Bewertung der Schübe (BART; Blinded Assessment Relapse Team) bei Randomisierung von 210 der 220 Teilnehmer war geplant.</p> <p>Das Data Safety Monitoring Board (DSMB) konnte die Studie nach Prüfung der Sicherheitsdaten aus Sicherheitsgründen abbrechen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Prüfarzt hatte zum Einschluss der Patienten Zugriff auf ein IWRS. Hier erhielt er auch eindeutige Identifikationsnummern und die Nummern der Studienmedikamentenkits.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Personen wurden dynamisch den Behandlungsarmen zugewiesen. Es wurden keine Stratifikationsfaktoren verwendet.
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	Teilnahmegeeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die folgenden Behandlungsarme randomisiert: Ublituximab oder Teriflunomid. Die Randomisierung / Zuweisung auf die Behandlung der geeigneten Patienten erfolgte mittels IWRS (Medidata Balance), das in das EDC-System (Electronic Data Capture; Medidata Rave) integriert war. Das IWRS wies den Patienten die zu verabreichende Behandlung durch dynamische Randomisierung zu. Die Randomisierung der Arzneimittelkits für die Studie wurde als eine Kit-Liste erstellt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Beim Screening wurden die Patienten im elektronischen Datenerfassungssystem EDC registriert. Das System wies ihnen automatisch eine Patienten-Identifikationsnummer zu. Sobald sich eine Person qualifiziert hatte, griff das Studienzentrum auf das EDC-Formular zur Randomisierung zu, um zu bestätigen, dass der Patient randomisiert wird. Die Aktion des Prüfzentrums im EDC löste den Randomisierungsvorgang im IWRS (Interactive Web Response System) aus, um die Patienten einer der beiden Behandlungen zuzuweisen. Das IWRS war also die Back-End-Engine, die Transaktionen des Front-End-EDC-Systems verarbeitete, über das der Anwender im Studienzentrum interagierte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle an der Durchführung und Auswertung der Studie beteiligten Personen, einschließlich der Prüfarzte, des Personals im Studienzentrum und des Sponsors, waren hinsichtlich der Behandlung verblindet bis zum Datenbankschluss und bis die Studie offiziell entblindet wurde. Die Entblindung der Behandlung eines Teilnehmers war gestattet, wenn der Prüfarzt und der klinische Monitor dies für die unmittelbare medizinische Versorgung als notwendig erachteten. Die Schubbewertung durch das IRAP wurde dem behandelnden Neurologen mitgeteilt, der dann den Teilnehmer benachrichtigte und das eCRF entsprechend aktualisierte. Das IRAP war nicht an den nachfolgenden Entscheidungen zur Behandlung der Teilnehmer involviert. Um die Unabhängigkeit und Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielt der untersuchende Neurologe den Bericht nicht. Außerdem konnten weder der behandelnde Neurologe noch der Teilnehmer dem untersuchenden Neurologen die IRAP-Entscheidung mitteilen. Der behandelnde Neurologe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beriet den Teilnehmer nach Erhalt der IRAP-Entscheidung wie im Protokoll beschrieben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-Dummy-Studie; Um eine angemessene Verblindung zu gewährleisten, wurden alle oralen Studienmedikamente als identische Tabletten und in gleichen Behältnissen vorbereitet, weiterhin wurden alle intravenösen Studienmedikamente in identischen Durchstechflaschen zubereitet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p><u>Sicherheitspopulation</u> Alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Ublituximab oder Teriflunomid mit entsprechenden Placebos) erhielten. Alle Sicherheitsanalysen, einschließlich Toxizität und Anti-Drug-Antikörper wurden in der Sicherheitspopulation entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung vorgenommen.</p> <p><u>Intention-to-Treat-Population (ITT)</u> Alle randomisierten Teilnehmer. Sensitivitätsanalysen der wesentlichen Endpunkte basieren auf der ITT-Population.</p> <p><u>Modifizierte Intention-to-Treat-Population (mITT)</u> Alle Teilnehmer der ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung zu Studienbeginn und nach Studienbeginn vorlag. Die Primäranalysen zur Wirksamkeit (für primäre, sekundäre und tertiäre Wirksamkeitsendpunkte, außer diejenigen, die sich auf MRT beziehen) basierten auf der mITT-Population.</p> <p><u>Per-Protocol-Population (PP)</u> Alle Teilnehmer in der mITT-Gruppe, die über mindestens 1,75 Jahre behandelt wurden und bei denen keine wesentliche Protokollabweichung auftrat, die die Wirksamkeitsanalyse beeinträchtigt hätte. Die PP-Population kam nur für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts und der wesentlichen sekundären Endpunkte zur Anwendung.</p> <p><u>mITT-MRT-Population</u> Teilnehmer in der mITT-Population, bei denen MRT-Bewertungen zur Wirksamkeit zu Studienbeginn und nach Studienbeginn vorlagen.</p> <p><u>PP-MRT-Population</u> Alle Teilnehmer der PP-Population, bei denen MRT-Bewertungen zur Wirksamkeit zu Studienbeginn und nach Studienbeginn vorlagen.</p> <p><u>PK-Population</u> Alle Teilnehmer in der Sicherheitspopulation, bei denen mindestens eine PK-Probe zu Studienbeginn und nach Studienbeginn genommen wurde.</p>

		<p>Analysen zur Wirksamkeit</p> <p><u>Primäranalyse</u></p> <p>Die Primäranalyse wurde unter Verwendung der mITT mit einer Negativbinomialregression durchgeführt. Die Antwortvariable im Modell war die Gesamtzahl der bestätigten Schübe, die zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tag der letzten Behandlung aufgetreten sind. Kovariaten waren die Behandlungsgruppe, die EDSS-Strata (EDSS-Score zu Studienbeginn $\leq 3,5$ versus $> 3,5$) und die Region der Klinik. Es gab zwei Behandlungsgruppen: Teriflunomid oder Ublituximab. Um die unterschiedliche Dauer der Behandlungen bei den Patienten zu berücksichtigen, wurde die logtransformierte standardisierte Behandlungsdauer als „Offset-Variable“ in das Modell aufgenommen. Die standardisierte Behandlungsdauer war wie folgt definiert: $(\text{Zeitpunkt der letzten Behandlung} - \text{Randomisierungszeitpunkt} + 1) / 365,25$.</p> <p>Für den Vergleich von Ublituximab mit Teriflunomid wurden zweiseitige 95%-KI der Rate Ratio angegeben. Die geschätzte Schubrate jeder Behandlungsgruppe und der Unterschied zwischen beiden wurden zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen 95%-KI angegeben.</p> <p>Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit wurde mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 5 % getestet. Wurde die Nullhypothese zum primären Wirksamkeitseffekt verworfen, wurde die Nullhypothese zu den sekundären Wirksamkeitseffekten getestet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Die wesentlichen sekundären Endpunkte wurden anhand eines hierarchischen Gatekeeping-Ansatzes getestet. Die Reihenfolge wurde vorab festgelegt. Jeder Test hielt einen Typ-I-Fehler von 0,05 ein.</p> <p><i>MRT</i></p> <p>Die Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen und die Anzahl der neuen und sich vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen wurden mittels Negativbinomialregression auf Behandlungseffekte untersucht. Offset-Variable war die logtransformierte Anzahl von MRT-Scans nach Studienbeginn, Kovariaten waren Region, Baseline-EDSS-Strata und die Baseline-Läsionszahl.</p> <p>Die Analyse der prozentualen Veränderung des Hirnvolumens seit Studienbeginn erfolgte mittels MMRM-Analyse. Die Modelle umfassten als fixe Effekte die Behandlung, die Region, EDSS-Strata zu Studienbeginn, Visite (nominale Visiten in drei Stufen mit Woche 24; Woche 96 und Woche 96), den zeitabhängigen Behandlungseffekt (Treatment-by-Visit Interaction) sowie den Ausgangswert des Gehirnvolumens (kubikwurzeltransformiert). Zur Anwendung kam eine unstrukturierte Korrelationsmatrix. Die Parameter wurden mit Restricted Maximum Likelihood mit Newton-Raphson-Verfahren geschätzt. Die Freiheitsgrade im Nenner wurden mittels Satterthwaite-Approximation geschätzt.</p> <p><i>NEDA</i></p> <p>Der Anteil der Personen, die frei von messbarer Krankheitsaktivität (NEDA) waren, wurde zu Woche 96 berechnet. Ein NEDA-Status war wie folgt definiert: Kein</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachweis einer Krankheitsaktivität, das heißt keine IRAP-bestätigten Schübe, keine MRT-Aktivität (keine Gd-anreichernden T1-Läsionen und keine neuen / sich vergrößernden T2-Läsionen) sowie keine nach zwölf Wochen bestätigte Behinderungsprogression. Jeglicher Nachweis einer Krankheitsaktivität zwischen den Wochen 24 und 96 wurde als Nichterreichen des NEDA-Status gewertet. Jegliche Anzeichen von Krankheitsaktivität vor Woche 24 wurden nicht berücksichtigt. Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs zu einem beliebigen Zeitpunkt (einschließlich der Zeit vor Woche 24), auch wenn vor dem vorzeitigen Abbruch kein Ereignis berichtet wurde, wurde davon ausgegangen, dass der Patient den NEDA-Status nicht erreicht hatte.</p> <p>Der NEDA-Anteil wurde mittels logistischer Regression analysiert. Adjustierungen auf Ausgangswerte erfolgten analog der Analyse des primären Endpunkts, ohne Offset der Behandlungsdauer, aber mit logtransformierter Läsionsanzahl aus dem MRT zu Studienbeginn (nicht-anreichernde T1-Läsionen; T2-Läsionen; Gd-anreichernde Läsionen). Um Nullwerte bei der Logtransformation der MRT-Werte zu vermeiden, wurde vor der Transformation zu jeder Beobachtung 1 addiert.</p> <p><i>SDMT</i></p> <p>Der SDMT-Gesamtscore war definiert als Gesamtzahl der korrekten Antworten. Eine Verschlechterung im SDMT war definiert als Rückgang um mindestens vier Punkte bei einer beliebigen SDMT-Erhebung nach Studienbeginn bis Woche 96.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SDMT wurde mittels logistischer Regression verglichen. Adjustierungen auf Ausgangswerte erfolgten analog der Analyse des primären Endpunkts, ohne Offset der Behandlungsdauer, aber mit logtransformierter Läsionsanzahl aus dem MRT zu Studienbeginn (nicht-anreichernde T1-Läsionen; T2-Läsionen; Gd-anreichernde Läsionen). Um Nullwerte bei der Logtransformation der MRT-Werte zu vermeiden, wurde vor der Transformation zu jeder Beobachtung 1 addiert.</p> <p><i>EDSS/Behinderung</i></p> <p>Die 12W-CDP war definiert als Anstieg im EDSS um mindestens einen Punkt (EDSS zu Studienbeginn $\leq 5,5$) bzw. um mindestens 0,5 Punkte (EDSS zu Studienbeginn $> 5,5$).</p> <p>Die Progression der Behinderung galt als bestätigt, wenn der Anstieg des EDSS-Scores bei einer regulär geplanten Visite zwölf Wochen nach der ersten Dokumentation einer neurologischen Verschlechterung bestätigt wurde (außerplanmäßige Visiten wurden nicht berücksichtigt).</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten einer 12W-CDP war die Zeit bis zur oben definierten EDSS-Veränderung. Für jedes dieser Ereignisse war die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Messung der EDSS-Erhöhung die „Zeit bis zum Ereignis“. Trat kein Ereignis ein, wurde zum Zeitpunkt der letzten planmäßigen EDSS-Beurteilung zensiert.</p> <p>Die Übersichtstabellen zur 12W-CDP zeigten den Anteil der Patienten mit 12W-CDP bis Woche 96 mit den entsprechenden 95%-KI für jede Behandlungsgruppe. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses mit zweiseitigen 95%-KI sowie der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anteil der Patienten ohne Ereignis zu den jeweiligen Zeitpunkten wurden mit Kaplan-Meier-Methoden geschätzt.</p> <p>Die EDSS-Ergebnisse wurden als kontinuierliche und kategoriale Variablen nach dem geplanten Bewertungszeitpunkt und der Behandlungsgruppe zusammengefasst. Alle Daten, die zur Bewertung des EDSS erhoben wurden, wurden aufgelistet.</p> <p><u>Tertiäre Endpunkte</u></p> <p>Alle tertiären Analysen wurden mit einem Typ-I-Fehler von 0,05 und ohne Multiplizitätsanpassung bewertet.</p> <p><i>MSFC</i></p> <p>Die Veränderung im MSFC wurde mit linearen gemischten Modellen getestet, die alle geplanten Bewertungszeitpunkte umfassten. Kovariaten waren der Wert zu Studienbeginn zusammen mit den Kovariaten aus der Analyse des primären Endpunkts.</p> <p><i>Weitere Endpunkte zur Behinderung</i></p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur 24W-CDP, bis zur 12W-CDI und bis zur 24W-CDI erfolgte nach demselben Ansatz wie die Bewertung der 12W-CDP.</p> <p><i>Fatigue Impact Scale (FIS)</i></p> <p>Die Veränderung im FIS wurde mit einem linearen gemischten Modell getestet, das alle geplanten Bewertungszeitpunkte umfasste. Kovariaten waren der Wert zu Studienbeginn zusammen mit den Kovariaten aus der Analyse des primären Endpunkts.</p> <p><i>MSQoL-54</i></p> <p>Die Veränderung im MSQoL-54 wurde mit linearen gemischten Modellen getestet, die alle geplanten Bewertungszeitpunkte umfassten. Kovariaten waren der Wert zu Studienbeginn zusammen mit den Kovariaten aus der Analyse des primären Endpunkts.</p> <p><i>Arbeitsfehlzeiten</i></p> <p>Der prozentuale Anteil versäumter Arbeitsstunden wurde zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe von Wilcoxon-Rangsummentests verglichen.</p> <p><i>Verwendung von Steroiden</i></p> <p>Die Anzahl der vom IRAP bestätigten Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden, wurde auf die gleiche Weise analysiert wie der primäre Endpunkt.</p> <p><i>Analyse anderer Variablen</i></p> <p>Der Anteil der Patienten, die aufgrund eines vermuteten MS-Schubs hospitalisiert wurden, und der Anteil der Patienten, die Steroide zur Behandlung eines vom IRAP bestätigten Schubs erhalten hatten, wurden auf dieselbe Weise analysiert wie der NEDA-Status.</p> <p>Variablen, die sich auf das Läsionsvolumen beziehen (Gesamtvolumen der Gd-anreichernden T1-Läsionen, das Volumen der T2-Läsionen, das Volumen der T1-hypointensen Läsionen [schwarze Löcher]), wurden mittels MMRM analysiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub war definiert als: Zeitpunkt des Auftretens des Schubs – Zeitpunkt der Randomisierung +1. Zum Ende der Behandlung wurde zensiert. Die Analyse erfolgte wie die Analyse der Zeit bis zur CDP.</p> <p>Die Anteile der Patienten mit Schub und der Patienten ohne Behinderungsprogression zu verschiedenen Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Die Sicherheitsanalysen basierten auf Inzidenz, Intensität und Art der UE sowie auf klinisch signifikanten Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung der Teilnehmer, bei den Vitalparametern und den klinischen Laborwerten. Die Sicherheitsanalysen erfolgten in der Sicherheitspopulation. Die Variablen zur Sicherheit wurden tabellarisch erfasst und nach der tatsächlich verabreichten Behandlung dargestellt. Die Exposition gegenüber der Studienbehandlung und die Gründe für das Absetzen der Studienbehandlung wurden ebenfalls tabellarisch erfasst.</p> <p>Ergebnisse zur Immunogenität (ADA) wurden für die Sicherheitspopulation aufgelistet.</p> <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Die Konzentrationen von Ublituximab im Serum wurden aufgelistet. Alle PK-Analysen wurden unter Verwendung der PK-Population durchgeführt.</p> <p>Pharmakodynamische Analysen</p> <p>Die Anzahl der B-Lymphozyten (CD19⁺-B-Zellen) wurde für jeden geplanten Zeitpunkt zusammen mit den absoluten und prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert tabellarisch erfasst.</p> <p>Statistischer Analyseplan</p> <p>Die statistischen Analysen wurden gemäß Statistischem Analyseplan (SAP) in der Version 3.0 mit den folgenden Änderungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition eines TEAE wurde dahingehend überarbeitet, dass die Grenze des Beginns oder der Verschlimmerung 30 Tage nach der letzten Dosis aufgehoben wurde. Die Definition umfasste alle UE, die bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten, sowie UE, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten und deren Schweregrad bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments zunahmen. • Zwei Subgruppen mit kleinen Stichprobengrößen wurden neu gruppiert. Zur Analyse der Subgruppe nach Abstammung wurden die Kategorien „Weiß“ oder „sonstige Abstammung“ verwendet. Die Anzahl der Schübe in den zwei Jahren vor Studienbeginn wurde angegeben mit „≤ 1“, „2“ sowie „≥ 3“.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für die primäre Variable zur Wirksamkeit wurden vorgenommen nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich; weiblich). • Abstammung (weiß; sonstige). • Alterskategorie (< 38; ≥ 38). Es wurde angenommen, dass ein Alter von 38 in der Nähe des medianen Alters aller randomisierten Patienten liegen würde. • Region (USA und Westeuropa: USA; Spanien, Vereinigtes Königreich; Osteuropa: alle sonstigen Länder). • EDSS-Strata zu Studienbeginn (≤ 3;5, > 3,5). • Anzahl der Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren (≤ 1; 2; und ≥ 3). • Behandlung mit zugelassenen krankheitsmodifizierenden MS-Medikamenten vor Studieneinschluss (ja; nein). • Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen zu Studienbeginn (0; ≥ 1).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
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>ULTIMATE I</p> <p>a) Ublituximab: 274 Patienten; Teriflunomid: 275 Patienten b) Ublituximab: 273 Patienten; Teriflunomid: 275 Patienten c) Ublituximab: 271 Patienten; Teriflunomid: 274 Patienten</p> <p>ULTIMATE II</p> <p>a) Ublituximab: 272 Patienten; Teriflunomid: 273 Patienten b) Ublituximab: 272 Patienten; Teriflunomid: 273 Patienten c) Ublituximab: 272 Patienten; Teriflunomid: 272 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>ULTIMATE I</p> <p>Im Ublituximab-Arm hatten 34 Patienten die Studie abgebrochen. Die Gründe waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse: 17 • Einwilligung zurückgezogen: 6 • Entscheidung des Prüfarztes: 4 • Schwangerschaft: 2 • keine Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up): 2 • mangelnde Wirksamkeit: 2 • Alternativbehandlung: 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im Teriflunomid-Arm hatten 23 Patienten die Studie abgebrochen. Die Gründe waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung zurückgezogen: 15 • Entscheidung des Prüfarztes: 2 • keine Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up): 2 • mangelnde Wirksamkeit: 2 • unerwünschte Ereignisse: 1 • sonstige: 1 <p>ULTIMATE II</p> <p>Im Ublituximab-Arm haben 18 Patienten die Studie abgebrochen; Die Gründe waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse: 3 • Einwilligung zurückgezogen: 6 • Entscheidung des Prüfarztes: 2 • Schwangerschaft: 4 • COVID-19: 3 <p>Im Teriflunomid-Arm haben 34 Patienten die Studie abgebrochen; Die Gründe waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einwilligung zurückgezogen: 23 • Entscheidung des Prüfarztes: 2 • keine Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up): 2 • mangelnde Wirksamkeit: 2 • Alternativbehandlung: 2 • unerwünschte Ereignisse: 1 • Schwangerschaft: 1 • sonstige: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>ULTIMATE I</p> <p>Beginn der Studie (Erster Teilnehmer; erste Visite): 19. September 2017.</p> <p>Abschluss der Studie (Letzter Teilnehmer; letzte Visite): 06. November 2020.</p> <p>ULTIMATE II</p> <p>Beginn der Studie (Erster Teilnehmer; erste Visite): 25. August 2017.</p> <p>Abschluss der Studie (Letzter Teilnehmer; letzte Visite): 12. November 2020.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studien wurden wie geplant beendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 105: Flussdiagramm zur Studie ULTIMATE I

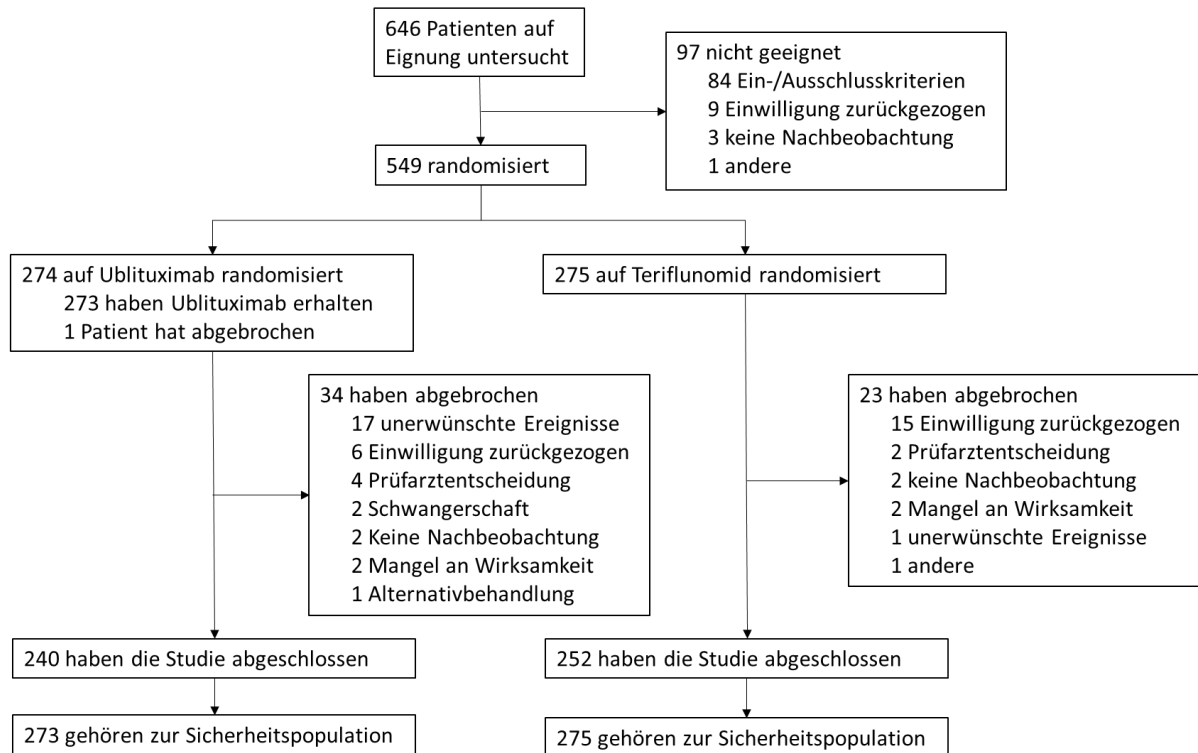
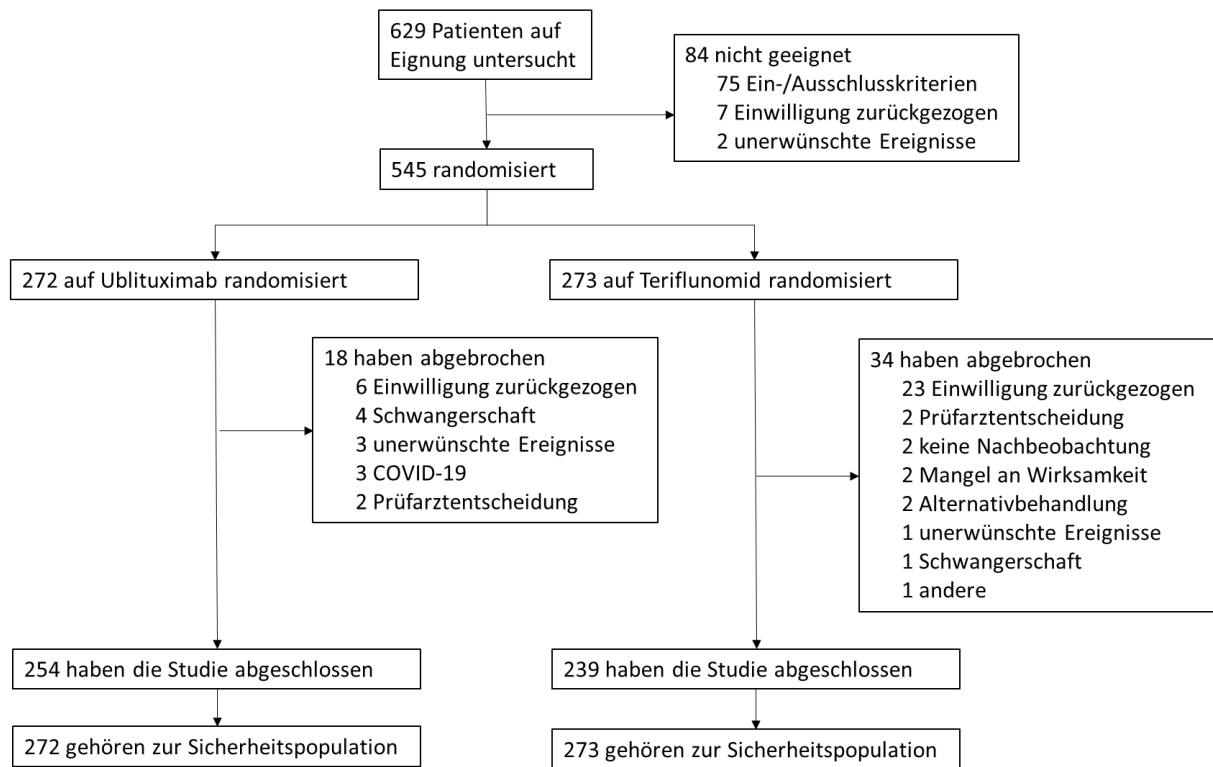


Abbildung 106: Flussdiagramm zur Studie ULTIMATE II



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 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II

Studie: ULTIMATE I und ULTIMATE II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht ULTIMATE I [1]	A
Studienbericht ULTIMATE II [2]	B
Studienprotokoll ULTIMATE I v5.0 vom 04.09.2020 [3]	C
Studienprotokoll ULTIMATE II v5.0 vom 04.09.2020 [4]	D
Publikation Steinman et al. 2022 [5]	E

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:

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II wurden randomisiert durchgeführt (A bis E).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte adäquat mittels IWRS (A bis D).

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 Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS (A bis D).

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:

Die Patienten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis E).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis E).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II wurden randomisiert durchgeführt. Die Randomisierung und die Gruppenzuteilung erfolgten verdeckt mittels IWRS. Die Patienten und die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen blieben bis zum Datenbankschluss der Behandlungsphase verblindet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der Sicherheitspopulation (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten). Die Patienten gingen entsprechend ihrer initial tatsächlich erhaltenen Therapie in die Auswertung ein. Das ITT-Prinzip ist aber adäquat umgesetzt, da die Sicherheitspopulation annähernd der mITT entspricht (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat

durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsschübe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung entsprechend in die Auswertung ein. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 24W-CDP**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfer blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung entsprechend in die Auswertung ein. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 24W-CDI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfer blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung entsprechend in die Auswertung ein. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MSFC

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung entsprechend in die Auswertung ein. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FIS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung entsprechend in die Auswertung ein. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SDMT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung

entsprechend in die Auswertung ein. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: MSQoL-54

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfer blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung entsprechend in die Auswertung ein. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und die mindestens die Untersuchung zu Studienbeginn sowie eine weitere Untersuchung nach Studienbeginn absolviert hatten). Alle Patienten gingen der Randomisierung entsprechend in die Auswertung ein. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsverfahren für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Daher gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis aller randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat

durchgeführt. Die Rücklaufquote lag in den einzelnen Behandlungsarmen beider Studien zu Woche 96 jeweils über 70 %, der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug in beiden Studien weniger als 15 %. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte blieben bis zum Datenbankschluss verblindet (A bis D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte für beide Studien basierend auf der Sicherheitspopulation (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten). Die Patienten gingen entsprechend ihrer initial tatsächlich erhaltenen Therapie in die Auswertung ein. Das ITT-Prinzip ist aber adäquat umgesetzt, da die Sicherheitspopulation annähernd der mITT entspricht (A bis D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A bis D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren (A bis D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber blieben in beiden Studien bis zum Datenbankschluss verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde jeweils auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt, das ITT-Prinzip war adäquat berücksichtigt. Eine Ersetzungsprozedur für fehlende Werte wurde nicht angewendet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Verlaufswerte und MMRM-Analysen zu skalenbasierten Endpunkten**MSFC - Ergebnisse der Einzelstudien**

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I	N = 271			N = 274		
MSFC-z						
Studienbeginn	271	-0,0339 (2,2345)	0 (0)	273	0,0456 (1,7236)	0 (0)
Woche 12	264	0,1735 (2,6121)	0,2196 (1,5693)	269	0,1554 (1,7569)	0,1038 (0,6221)
Woche 24	259	0,4826 (4,1373)	0,4983 (3,6901)	267	0,1734 (1,7454)	0,1203 (0,7404)
Woche 36	255	0,3151 (2,1722)	0,3041 (0,8028)	262	0,3627 (1,7674)	0,2882 (0,7555)
Woche 48	252	0,4721 (2,1104)	0,4462 (0,8937)	260	0,3944 (1,7946)	0,3221 (0,7770)
Woche 60	250	0,4368 (2,3187)	0,4220 (1,3208)	255	0,3658 (1,9732)	0,2947 (1,1157)
Woche 72	247	0,5199 (2,0897)	0,5089 (0,9714)	255	0,4951 (1,7542)	0,3953 (0,8089)
Woche 84	238	0,5583 (2,0369)	0,5316 (1,0010)	249	0,4624 (1,7801)	0,3737 (0,9083)
Woche 96	240	0,5482 (2,1071)	0,5217 (1,0246)	251	0,4004 (2,0015)	0,2960 (1,3022)
PASAT-3						
Studienbeginn	271	45,4428 (11,2307)	0 (0)	273	45,6777 (11,4001)	0 (0)
Woche 12	264	46,2197 (11,6497)	0,8523 (5,6458)	269	46,4052 (11,4694)	0,7026 (5,3106)
Woche 24	259	47,3012 (11,5970)	1,8031 (5,7063)	267	46,7903 (11,1319)	1,0936 (6,0588)
Woche 36	255	47,8980 (11,4650)	2,2118 (5,8809)	262	48,0725 (11,2515)	2,2557 (6,5863)
Woche 48	252	48,5675 (11,3334)	2,8373 (6,2836)	260	48,3769 (10,9979)	2,5962 (6,6270)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 60	250	48,6360 (11,8518)	2,9720 (6,5187)	255	48,5529 (11,1223)	2,9098 (6,8289)
Woche 72	247	49,0364 (11,4503)	3,3806 (6,5649)	255	49,1412 (10,9269)	3,2078 (6,6487)
Woche 84	238	49,3571 (11,2851)	3,6723 (6,4260)	249	48,8514 (11,1517)	3,1165 (7,3763)
Woche 96	240	49,3083 (11,6478)	3,5583 (6,2524)	251	49,2908 (11,3782)	3,4462 (7,4469)
9-HPT						
Studienbeginn	271	0,0446 (0,0112)	0 (0)	274	0,0444 (0,0094)	0 (0)
Woche 12	264	0,0462 (0,0170)	0,0016 (0,0155)	269	0,0450 (0,0096)	0,0004 (0,0036)
Woche 24	260	0,0481 (0,0379)	0,0035 (0,0382)	267	0,0450 (0,0095)	0,0004 (0,0040)
Woche 36	256	0,0458 (0,0105)	0,0009 (0,0055)	263	0,0454 (0,0100)	0,0008 (0,0043)
Woche 48	254	0,0464 (0,0107)	0,0015 (0,0068)	261	0,0456 (0,0103)	0,0010 (0,0044)
Woche 60	250	0,0468 (0,0106)	0,0020 (0,0060)	256	0,0454 (0,0103)	0,0008 (0,0049)
Woche 72	247	0,0467 (0,0105)	0,0019 (0,0061)	256	0,0457 (0,0099)	0,0011 (0,0047)
Woche 84	240	0,0467 (0,0103)	0,0019 (0,0060)	250	0,0456 (0,0101)	0,0009 (0,0053)
Woche 96	240	0,0468 (0,0102)	0,0020 (0,0066)	251	0,0454 (0,0099)	0,0005 (0,0054)
T25FW						
Studienbeginn	271	7,0849 (9,7996)	0 (0)	274	6,5742 (4,4626)	0 (0)
Woche 12	264	7,1501 (9,7676)	0,0690 (1,3504)	269	6,5667 (4,4549)	0,0054 (0,7362)
Woche 24	260	7,0750 (9,8528)	-0,0445 (1,9098)	267	6,6918 (4,8651)	0,1400 (2,4237)
Woche 36	256	6,9007 (9,7759)	-0,1254 (1,6390)	263	6,5268 (4,3960)	-0,0377 (1,4416)
Woche 48	254	6,7431 (8,7879)	-0,2139 (1,8251)	261	6,6331 (4,5650)	0,0581 (1,4016)
Woche 60	249	6,8106 (8,8753)	-0,1955 (2,5956)	255	6,4505 (4,0330)	-0,0496 (1,3878)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 72	247	6,7891 (8,3226)	-0,2151 (2,7203)	256	6,4817 (4,0282)	-0,0053 (1,5651)
Woche 84	240	6,7998 (8,1699)	-0,2255 (3,0664)	250	6,4449 (4,0102)	-0,0420 (1,5898)
Woche 96	240	6,8820 (8,5307)	-0,1366 (2,7809)	250	6,5237 (4,0870)	0,0459 (1,7860)
ULTIMATE II		N =272			N = 272	
MSFC-z						
Studienbeginn	272	-0,0260 (2,3413)	0 (0)	272	0,0260 (1,9358)	0 (0)
Woche 12	271	0,1426 (2,2229)	0,1630 (0,8264)	269	0,1568 (2,0495)	0,1214 (0,8908)
Woche 24	270	0,2390 (2,2289)	0,2731 (0,9916)	261	0,2789 (1,8916)	0,2030 (0,8605)
Woche 36	267	0,4028 (2,1157)	0,4483 (1,0150)	259	0,4216 (1,8399)	0,3372 (0,9197)
Woche 48	266	0,4586 (2,1632)	0,4948 (1,1414)	251	0,4104 (1,9836)	0,3373 (1,3078)
Woche 60	265	0,5576 (2,1185)	0,6125 (1,0737)	249	0,5183 (1,9188)	0,4499 (0,9656)
Woche 72	260	0,5749 (2,3016)	0,6003 (1,3381)	246	0,4867 (2,0394)	0,4424 (1,1804)
Woche 84	250	0,7264 (2,0308)	0,6876 (1,0239)	239	0,4841 (2,0079)	0,4523 (1,2796)
Woche 96	252	0,7695 (1,9782)	0,7138 (1,1340)	239	0,5029 (1,9925)	0,4760 (1,2527)
PASAT-3						
Studienbeginn	272	46,1912 (11,4792)	0 (0)	272	46,2316 (11,4122)	0 (0)
Woche 12	271	47,3911 (11,3063)	1,1218 (5,9978)	269	47,4944 (11,4226)	1,2156 (6,1163)
Woche 24	270	48,3259 (10,7516)	2,1667 (6,7410)	261	48,4291 (11,1207)	2,0498 (5,8940)
Woche 36	267	49,1685 (10,4822)	2,9288 (6,8182)	259	49,6178 (10,4435)	3,1737 (6,3877)
Woche 48	266	49,4774 (9,9448)	3,1880 (6,4312)	251	49,8167 (10,3336)	3,4104 (6,6353)
Woche 60	265	49,9887 (9,9653)	3,6943 (6,8871)	249	50,1325 (10,5805)	3,7711 (6,9229)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 72	260	50,6154 (9,7132)	4,4115 (7,2391)	246	50,2561 (10,5940)	4,0488 (6,7502)
Woche 84	250	51,0520 (9,4360)	4,700 (6,8091)	239	50,5816 (10,2059)	4,4100 (7,3524)
Woche 96	252	51,2897 (8,9816)	4,6746 (7,3189)	239	50,8703 (10,4518)	4,8285 (7,5158)
9-HPT						
Studienbeginn	272	0,0458 (0,0124)	0 (0)	272	0,0456 (0,0116)	0 (0)
Woche 12	272	0,0462 (0,0107)	0,0004 (0,0060)	269	0,0458 (0,0103)	0,0001 (0,0050)
Woche 24	270	0,0463 (0,0105)	0,0005 (0,0069)	261	0,0457 (0,0100)	0,0000 (0,0061)
Woche 36	268	0,0470 (0,0104)	0,0014 (0,0062)	259	0,0463 (0,0104)	0,0006 (0,0062)
Woche 48	266	0,0475 (0,0107)	0,0018 (0,0084)	251	0,0464 (0,0101)	0,0006 (0,0061)
Woche 60	265	0,0478 (0,0110)	0,0024 (0,0070)	249	0,0469 (0,0106)	0,0011 (0,0065)
Woche 72	260	0,0480 (0,0105)	0,0024 (0,0068)	246	0,0468 (0,0107)	0,0011 (0,0066)
Woche 84	250	0,0482 (0,0108)	0,0025 (0,007)	239	0,0465 (0,0106)	0,0008 (0,0075)
Woche 96	253	0,0484 (0,0110)	0,0027 (0,0073)	239	0,0462 (0,0104)	0,0005 (0,0076)
T25FW						
Studienbeginn	272	6,7618 (4,8462)	0 (0)	272	6,4598 (3,4933)	0 (0)
Woche 12	272	6,6136 (4,6335)	-0,1483 (1,1305)	269	6,4477 (4,4354)	-0,0205 (2,0075)
Woche 24	270	6,6038 (4,7609)	-0,1769 (1,5811)	261	6,2336 (3,4479)	-0,1054 (1,3790)
Woche 36	268	6,4635 (4,5137)	-0,3176 (2,4842)	259	6,3009 (3,3946)	-0,0522 (1,6332)
Woche 48	266	6,5180 (4,5423)	-0,2760 (2,6413)	250	6,2060 (3,2066)	-0,1909 (1,5263)
Woche 60	265	6,3990 (4,2488)	-0,3912 (2,5893)	249	6,2854 (3,5507)	-0,1081 (1,6955)
Woche 72	259	6,3894 (4,4941)	-0,2883 (2,0770)	246	6,4305 (4,3339)	0,0040 (3,0083)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 84	250	6,2238 (3,9165)	-0,2890 (2,1577)	239	6,4601 (4,3384)	0,0077 (3,0679)
Woche 96	253	6,2521 (3,9192)	-0,3623 (2,1732)	239	6,3737 (3,8768)	-0,0513 (2,6886)

Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Positive Werte im MSFC-z-Score und im PASAT-3 zeigen eine Verbesserung an, negative Werte im 9-HPT und im T25FW zeigen eine Verbesserung an,

Stand: 26.01.2024

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

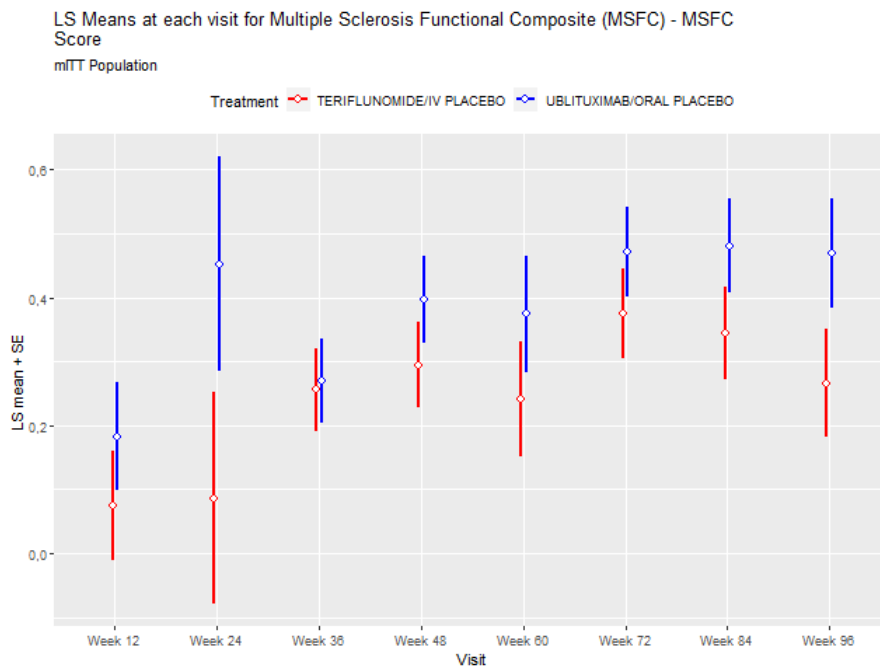


Abbildung 107: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des MSFC-z-Scores)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

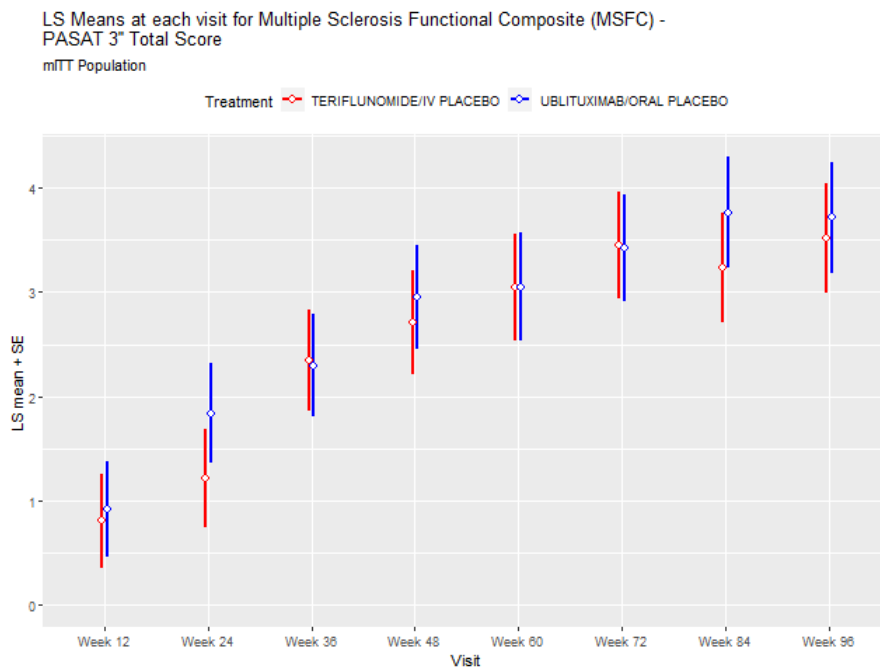


Abbildung 108: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des PASAT-3)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

Stand: 26.01.2024

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

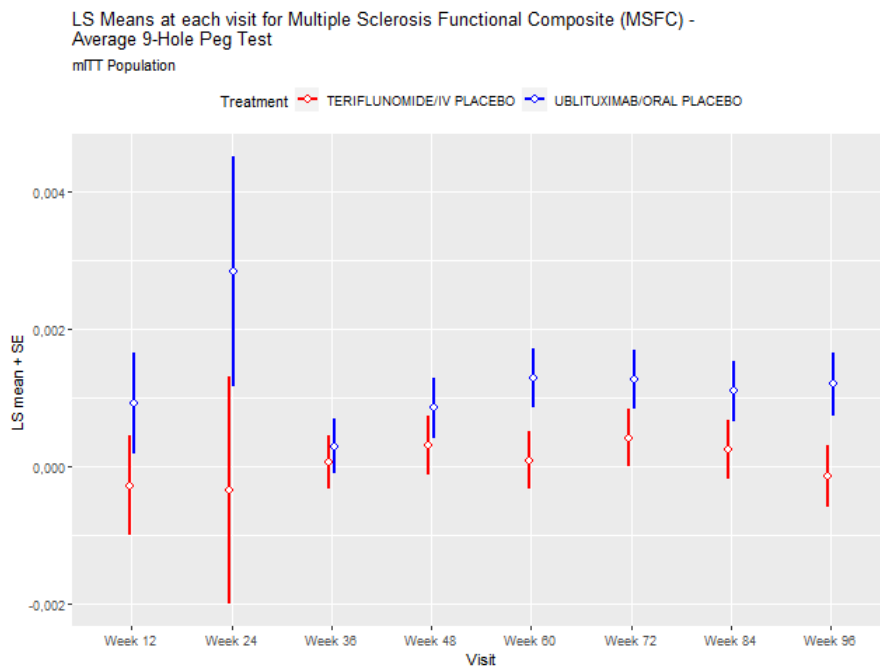


Abbildung 109: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des 9-HPT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

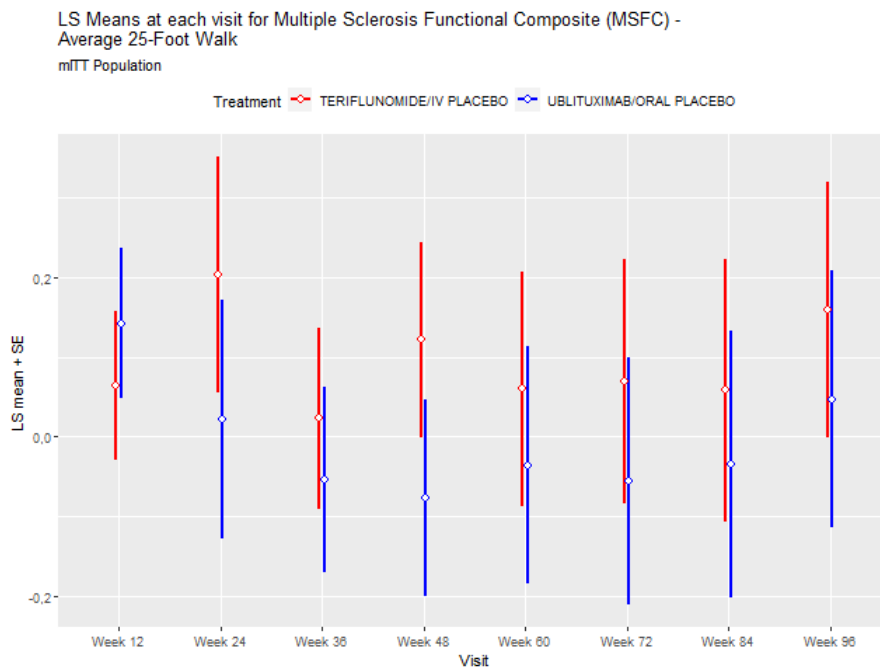


Abbildung 110: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des T25FW)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

Stand: 26.01.2024

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

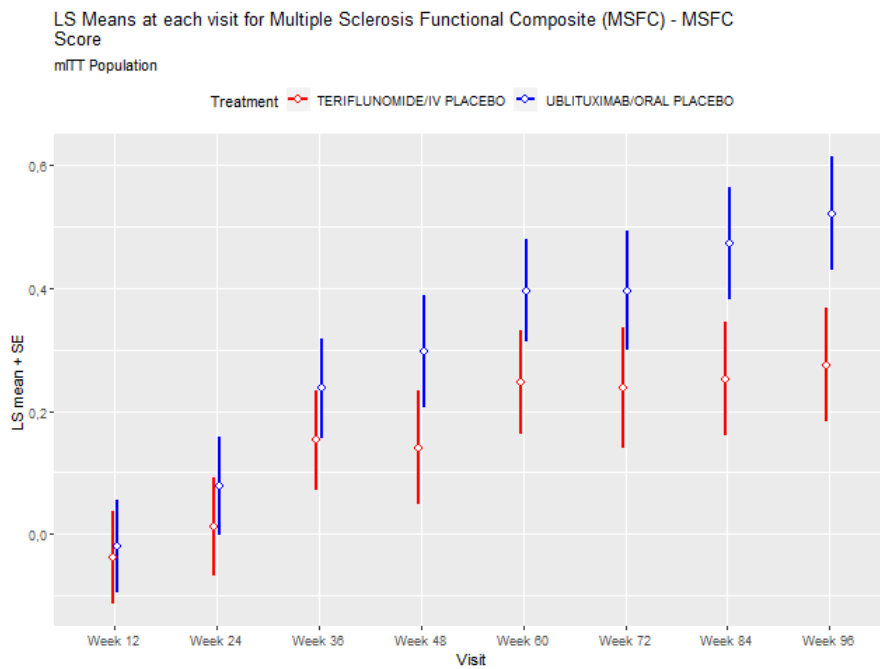


Abbildung 111: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des MSFC-z-Scores)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

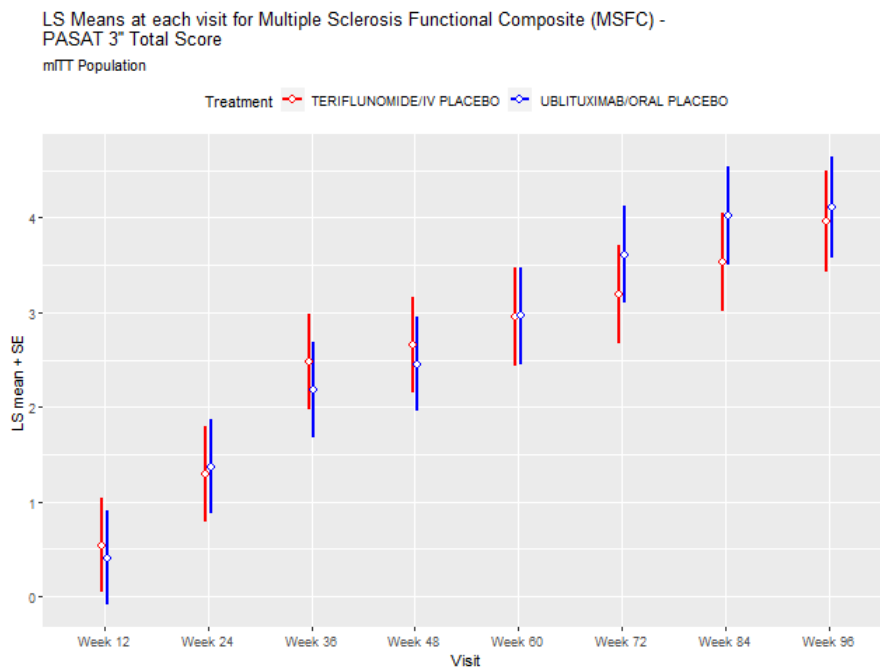


Abbildung 112: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des PASAT-3)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

Stand: 26.01.2024

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

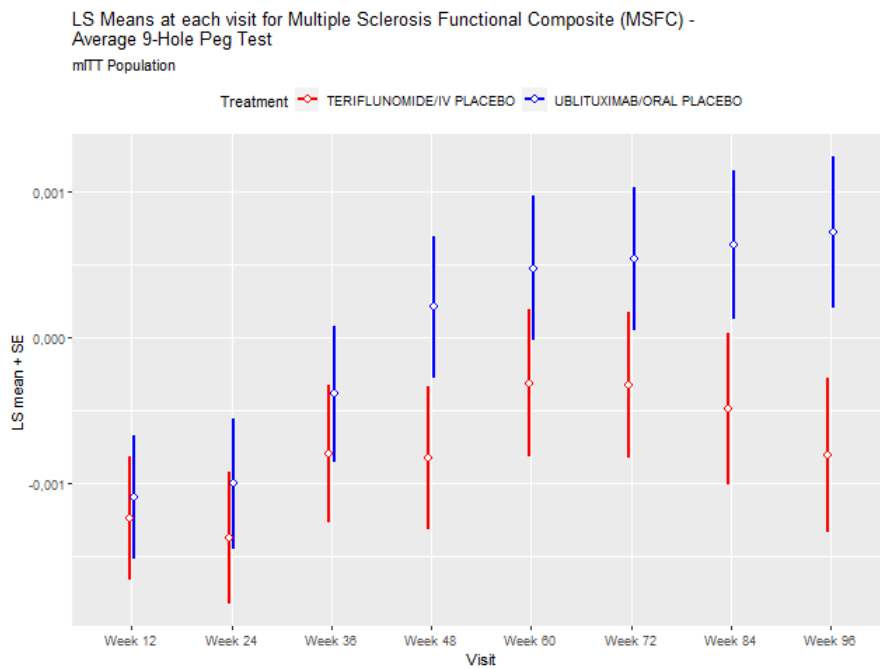


Abbildung 113: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des 9-HPT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

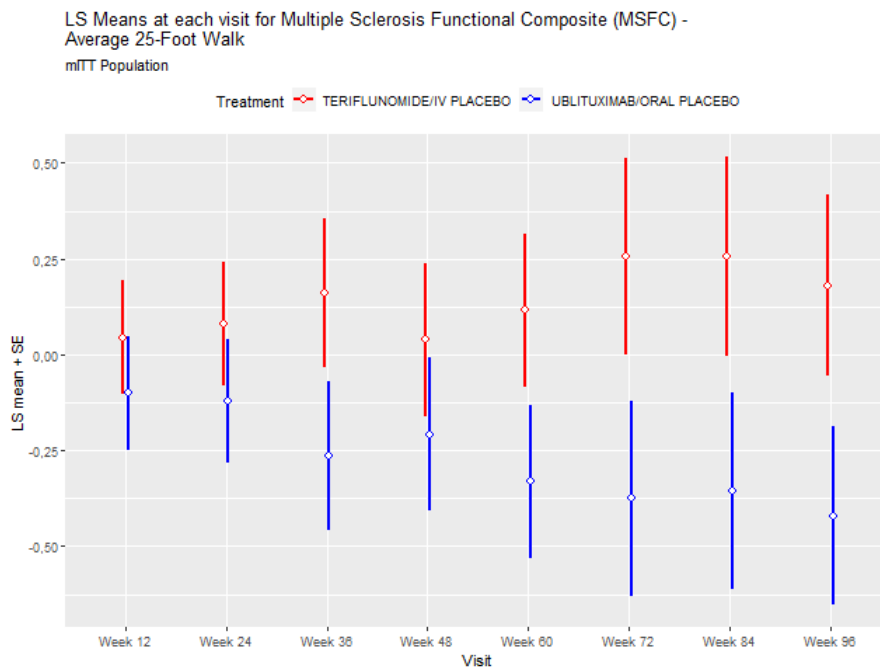


Abbildung 114: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des T25FW)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

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

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
MSFC-z – Veränderung seit Studienbeginn					
n	271	274			
Studienbeginn, MW (SD)	-0,034 (2,234)	0,046 (1,724)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,469 [0,300; 0,638]	0,266 [0,100; 0,432]	0,203 [0,001; 0,405]	0,048	0,085 [-0,083; 0,254]
PASAT-3 – Veränderung seit Studienbeginn					
n	271	273			
Studienbeginn, MW (SD)	45,443 (11,231)	45,678 (11,400)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,713 [2,667; 4,759]	3,517 [2,487; 4,547]	0,196 [-0,984; 1,375]	0,744	0,014 [-0,154; 0,183]
9-HPT – Veränderung seit Studienbeginn					
n	271	274			
Studienbeginn, MW (SD)	0,045 (0,011)	0,044 (0,009)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,001 [0,000; 0,002]	-0,000 [-0,001; 0,001]	0,001 [0,000; 0,002]	0,008	0,114 [-0,054; 0,283]
T25FW – Veränderung seit Studienbeginn					
n	271	274			
Studienbeginn, MW (SD)	7,085 (9,800)	6,574 (4,463)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,047 [-0,271; 0,365]	0,159 [-0,155; 0,473]	-0,112 [-0,521; 0,298]	0,592	-0,023 [-0,191; 0,145]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
MSFC-z – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	272			
Studienbeginn, MW (SD)	-0,026 (2,341)	0,026 (1,936)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,521 [0,342; 0,701]	0,275 [0,093; 0,456]	0,246 [0,044; 0,448]	0,017	0,103 [-0,065; 0,272]
PASAT-3 – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	272			
Studienbeginn, MW (SD)	46,191 (11,479)	46,232 (11,412)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	4,111 [3,075; 5,147]	3,960 [2,907; 5,012]	0,151 [-0,971; 1,273]	0,792	0,011 [-0,157; 0,180]
9-HPT – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	272			
Studienbeginn, MW (SD)	0,046 (0,012)	0,046 (0,012)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,001 [-0,000; 0,002]	-0,001 [-0,002; 0,000]	0,002 [0,000; 0,003]	0,010	0,110 [-0,058; 0,279]
T25FW – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	272			
Studienbeginn, MW (SD)	6,762 (4,846)	6,460 (3,493)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-0,421 [-0,879; 0,037]	0,181 [-0,282; 0,643]	-0,602 [-1,177; -0,026]	0,041	-0,088 [-0,257; 0,080]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Positive Werte im MSFC-z-Score und im PASAT-3 zeigen eine Verbesserung an, negative Werte im 9-HPT und im T25FW zeigen eine Verbesserung an.					

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

MSFC - Ergebnisse der gepoolten Analyse

Title: Standardized Mean Difference:- MSFC Score

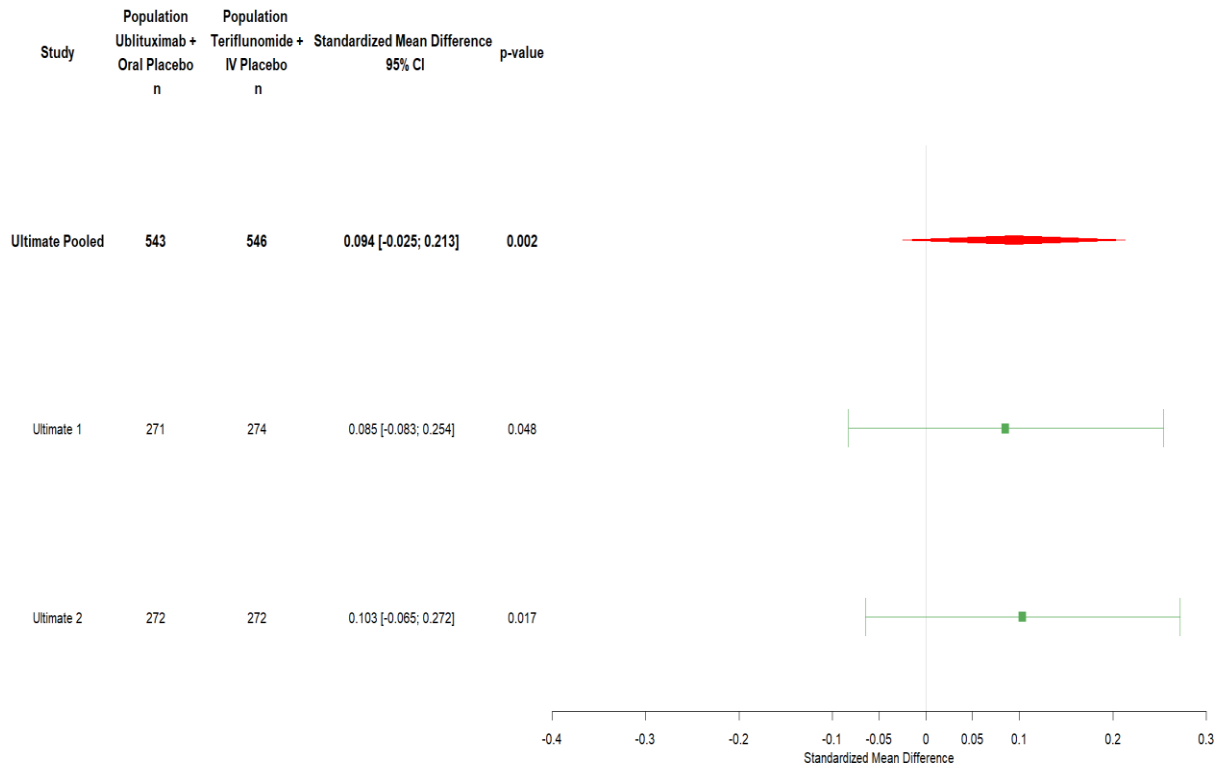


Abbildung 115: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (z-Score)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

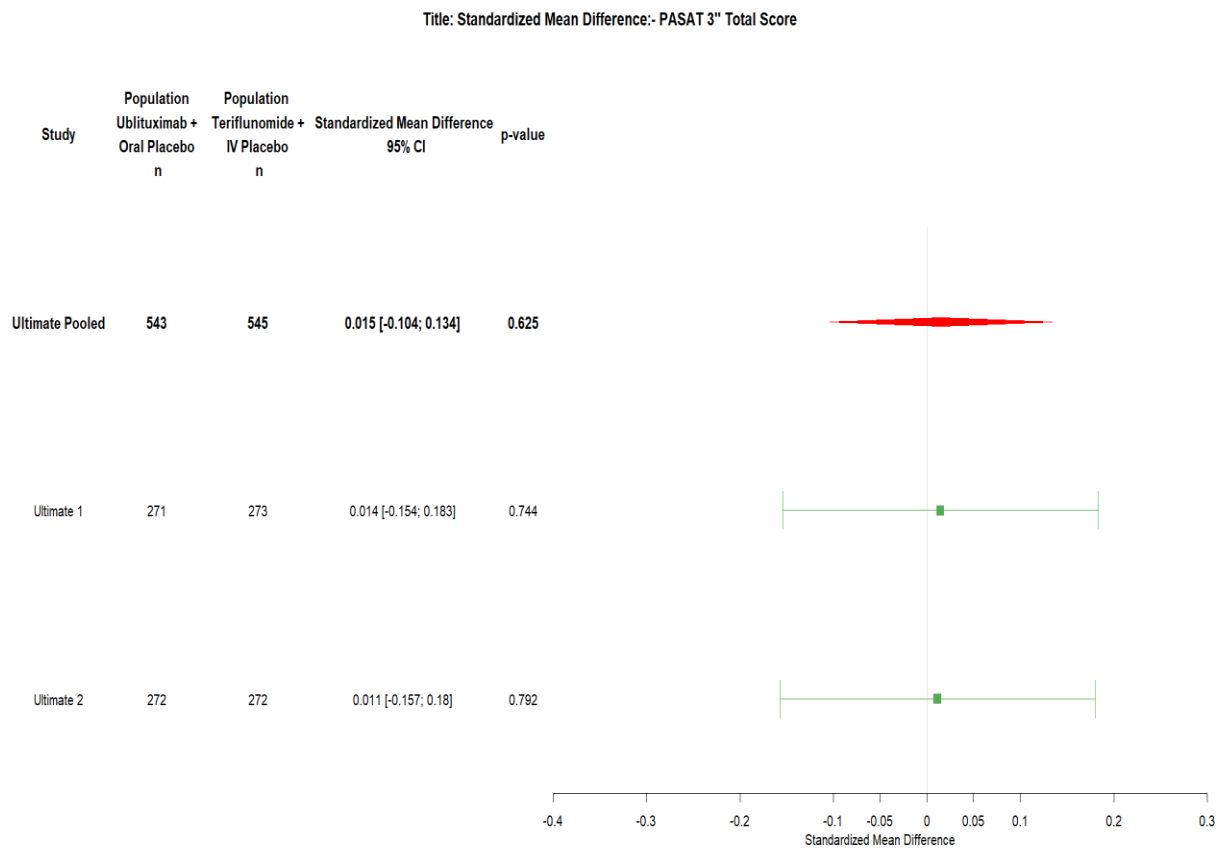


Abbildung 116: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (PASAT-3)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

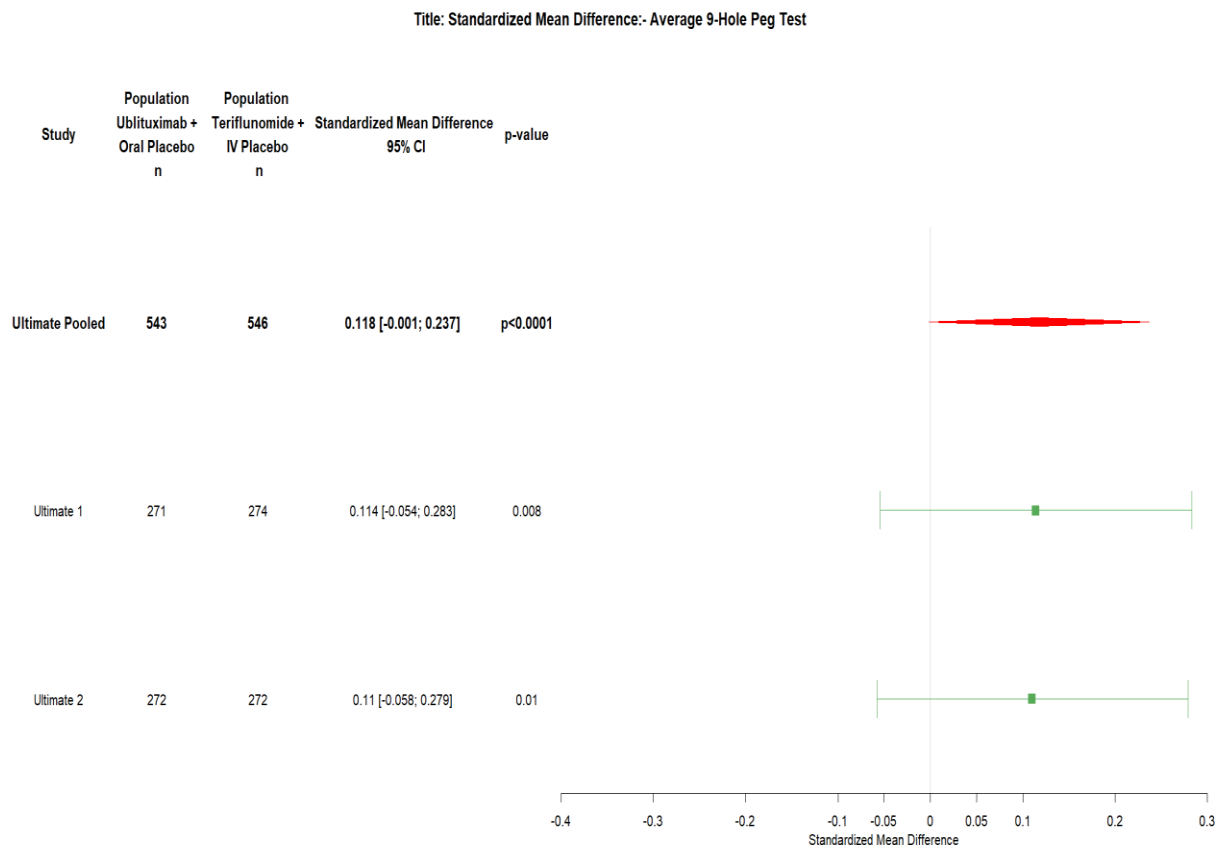


Abbildung 117: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (9-HPT)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

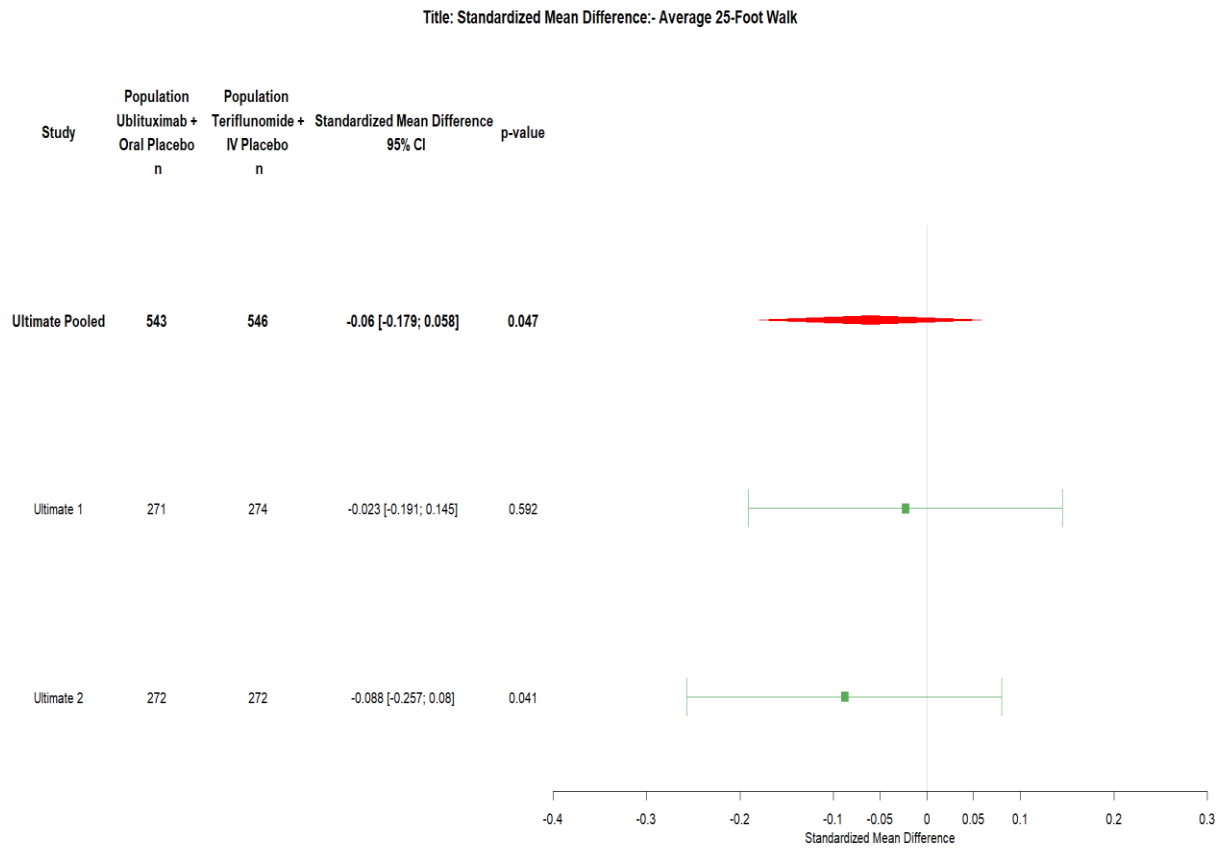


Abbildung 118: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (T25FW)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Ublituximab			Teriflunomid		
		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I und II	N = 543			N = 546		
MSFC-z						
Studienbeginn	543	-0,0299 (2,2865)	0 (0)	545	0,0358 (1,8309)	0 (0)
Woche 12	535	0,1578 (2,4205)	0,1909 (1,2486)	538	0,1561 (1,9070)	0,1126 (0,7677)
Woche 24	529	0,3583 (3,3030)	0,3833 (2,6772)	528	0,2255 (1,8182)	0,1612 (0,8023)
Woche 36	522	0,3599 (2,1418)	0,3779 (0,9195)	521	0,3920 (1,8023)	0,3126 (0,8407)
Woche 48	518	0,4652 (2,1356)	0,4712 (1,0277)	511	0,4022 (1,8880)	0,3295 (1,0701)
Woche 60	515	0,4990 (2,2166)	0,5200 (1,2026)	504	0,4411 (1,9461)	0,3714 (1,0461)
Woche 72	507	0,5481 (2,1989)	0,5558 (1,1736)	501	0,4910 (1,8977)	0,4185 (1,0078)
Woche 84	488	0,6444 (2,0334)	0,6115 (1,0148)	488	0,4730 (1,8932)	0,4122 (1,1054)
Woche 96	492	0,6615 (2,0430)	0,6201 (1,0852)	490	0,4504 (1,9957)	0,3838 (1,2802)
PASAT-3						
Studienbeginn	543	45,8177 (11,3516)	0 (0)	545	45,9541 (11,3990)	0 (0)
Woche 12	535	46,8131 (11,4812)	0,9888 (5,8229)	538	46,9498 (11,4483)	0,9591 (5,7280)
Woche 24	529	47,8242 (11,1746)	1,9887 (6,2526)	528	47,6004 (11,1460)	1,5663 (5,9914)
Woche 36	522	48,5479 (10,9812)	2,5785 (6,3815)	521	48,8407 (10,8744)	2,7121 (6,4983)
Woche 48	518	49,0347 (10,6424)	3,0174 (6,3561)	511	49,0841 (10,6906)	2,9961 (6,6371)
Woche 60	515	49,3320 (10,9321)	3,3437 (6,7140)	504	49,3333 (10,8759)	3,3353 (6,8822)
Woche 72	507	49,8462 (10,6140)	3,9093 (6,9313)	501	49,6886 (10,7684)	3,6208 (6,7052)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 84	488	50,2254 (10,4029)	4,1988 (6,6382)	488	49,6988 (10,7230)	3,7500 (7,3855)
Woche 96	492	50,3232 (10,4048)	4,1301 (6,8355)	490	50,0612 (10,9535)	4,1204 (7,5049)
9-HPT						
Studienbeginn	543	0,0452 (0,0118)	0 (0)	546	0,0450 (0,0106)	0 (0)
Woche 12	536	0,0462 (0,0142)	0,0010 (0,0117)	538	0,0454 (0,0099)	0,0003 (0,0044)
Woche 24	530	0,0472 (0,0276)	0,0020 (0,0273)	528	0,0453 (0,0098)	0,0002 (0,0051)
Woche 36	524	0,0464 (0,0105)	0,0012 (0,0059)	522	0,0458 (0,0102)	0,0007 (0,0053)
Woche 48	520	0,0470 (0,0107)	0,0017 (0,0077)	512	0,0460 (0,0102)	0,0008 (0,0053)
Woche 60	515	0,0473 (0,0108)	0,0022 (0,0065)	505	0,0461 (0,0104)	0,0010 (0,0057)
Woche 72	507	0,0473 (0,0105)	0,0021 (0,0065)	502	0,0463 (0,0103)	0,0011 (0,0057)
Woche 84	490	0,0475 (0,0106)	0,0022 (0,0066)	489	0,0460 (0,0103)	0,0009 (0,0064)
Woche 96	493	0,0476 (0,0106)	0,0023 (0,0070)	490	0,0458 (0,0102)	0,0005 (0,0065)
T25FW						
Studienbeginn	543	6,9231 (7,7206)	0 (0)	546	6,5172 (4,0058)	0 (0)
Woche 12	536	6,8778 (7,6058)	-0,0413 (1,2472)	538	6,5072 (4,4414)	-0,0075 (1,5106)
Woche 24	530	6,8349 (7,6884)	-0,1119 (1,7497)	528	6,4653 (4,2267)	0,0187 (1,9794)
Woche 36	524	6,6771 (7,5528)	-0,2237 (2,1142)	522	6,4148 (3,9290)	-0,0449 (1,5382)
Woche 48	520	6,6280 (6,9422)	-0,2457 (2,2775)	511	6,4242 (3,9610)	-0,0637 (1,4678)
Woche 60	514	6,5984 (6,8857)	-0,2964 (2,5916)	504	6,3689 (3,7995)	-0,0785 (1,5462)
Woche 72	506	6,5845 (6,6408)	-0,2525 (2,4104)	502	6,4566 (4,1767)	-0,0007 (2,3817)
Woche 84	490	6,5059 (6,3653)	-0,2579 (2,6396)	489	6,4523 (4,1696)	-0,0177 (2,4250)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	493	6,5587 (6,5816)	-0,2524 (2,4876)	489	6,4504 (3,9822)	-0,0016 (2,2706)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Positive Werte im MSFC-z-Score und im PASAT-3 zeigen eine Verbesserung an, negative Werte im 9-HPT und im T25FW zeigen eine Verbesserung an,						

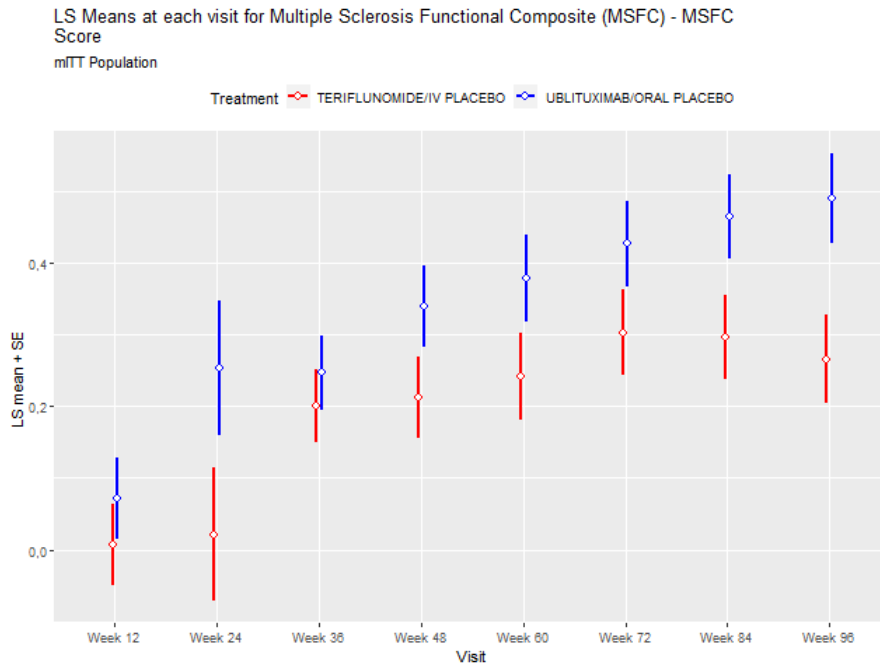


Abbildung 119: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des MSFC-z-Scores)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

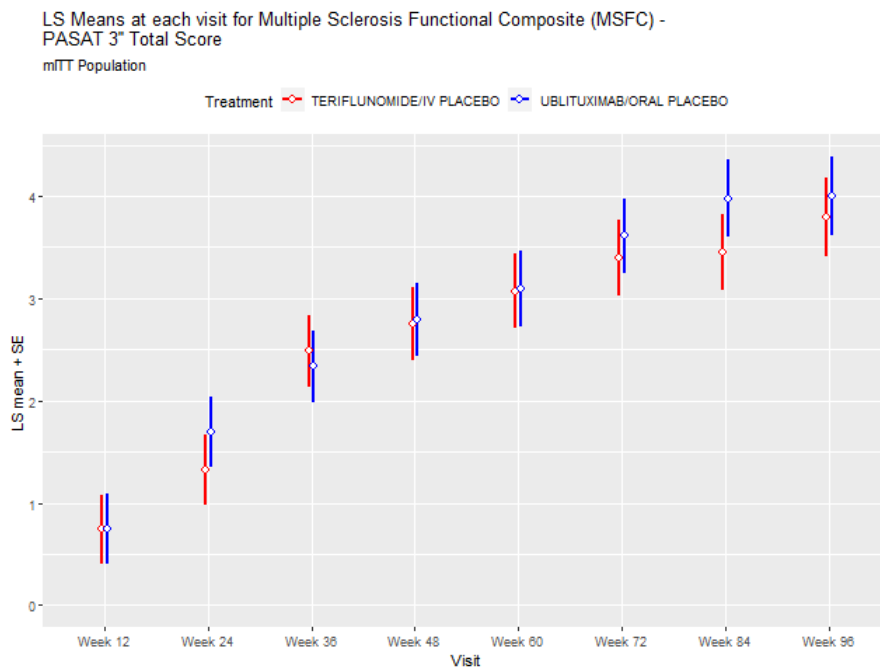


Abbildung 120: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des PASAT-3)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

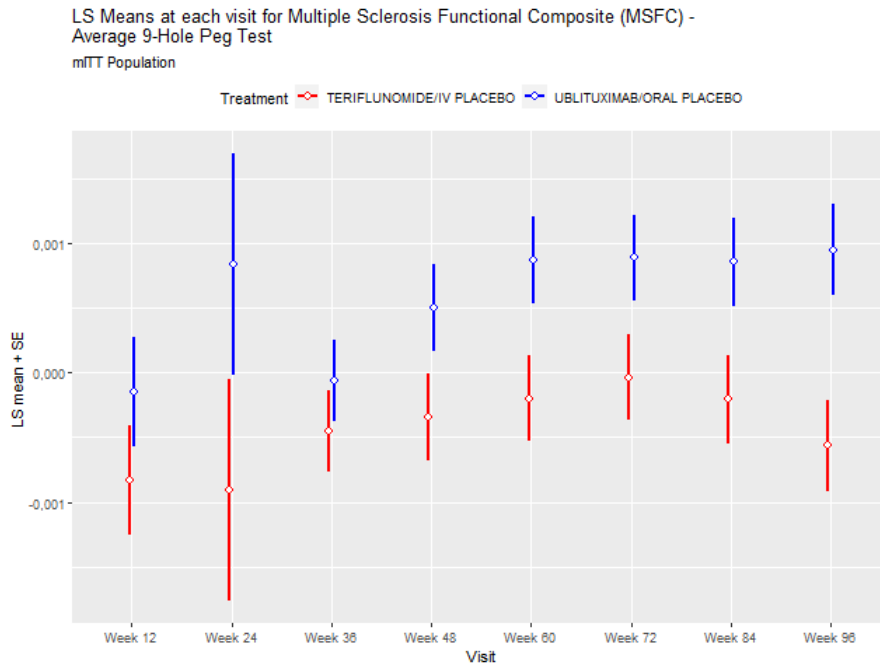


Abbildung 121: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des 9-HPT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

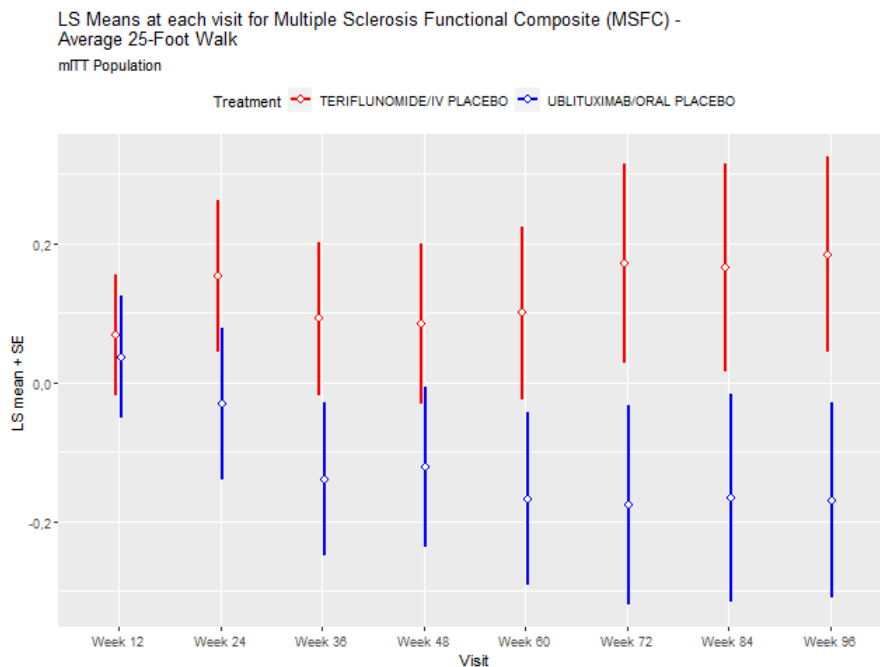


Abbildung 122: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (Verlaufswerte des T25FW)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

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

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSFC (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
MSFC-z – Veränderung seit Studienbeginn					
n	543	546			
Studienbeginn, MW (SD)	-0,030 (2,286)	0,036 (1,831)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,489 [0,367; 0,612]	0,266 [0,144; 0,388]	0,223 [0,082; 0,365]	0,002	0,094 [-0,025; 0,213]
PASAT-3 – Veränderung seit Studienbeginn					
n	543	545			
Studienbeginn, MW (SD)	45,818 (11,352)	45,954 (11,399)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,998 [3,251; 4,746]	3,792 [3,045; 4,539]	0,206 [-0,621; 1,034]	0,625	0,015 [-0,104; 0,134]
9-HPT – Veränderung seit Studienbeginn					
n	543	546			
Studienbeginn, MW (SD)	0,045 (0,012)	0,045 (0,011)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,001 [0,000; 0,002]	-0,001 [-0,001; 0,000]	0,002 [0,001; 0,002]	<0,001	0,118 [-0,001; 0,237]
T25FW – Veränderung seit Studienbeginn					
n	543	546			
Studienbeginn, MW (SD)	6,923 (7,721)	6,517 (4,006)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-0,169 [-0,445; 0,106]	0,184 [-0,092; 0,459]	-0,353 [-0,701; -0,005]	0,047	-0,060 [-0,179; 0,058]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Positive Werte im MSFC-z-Score und im PASAT-3 zeigen eine Verbesserung an, negative Werte im 9-HPT und im T25FW zeigen eine Verbesserung an.					

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

FIS - Ergebnisse der EinzelstudienTabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Ublituximab			Teriflunomid		
		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I	N = 271			N = 274		
Kognitive Dimension						
Studienbeginn	270	11,8259 (8,6344)	0 (0)	274	10,3248 (9,0813)	0 (0)
Abbruchvisite	20	14,2500 (10,2386)	3,1500 (8,2096)	16	14,1250 (11,9604)	4,2500 (8,2906)
Woche 24	260	10,2414 (8,4594)	-1,5154 (6,1490)	268	10,5149 (8,4607)	0,1343 (6,6030)
Woche 48	253	9,8465 (8,5097)	-1,9170 (6,6985)	261	10,1648 (8,5065)	-0,2414 (7,5904)
Woche 96	239	9,9333 (8,3558)	-1,7322 (7,0897)	250	9,8040 (8,6031)	-0,6200 (7,7716)
Physische Dimension						
Studienbeginn	271	16,5867 (9,7193)	0 (0)	274	14,0876 (9,9080)	0 (0)
Abbruchvisite	20	19,1500 (9,4494)	1,2500 (8,9494)	16	21,0000 (11,4949)	4,0000 (11,9555)
Woche 24	261	13,7241 (9,3233)	-2,8314 (7,4835)	268	13,2201 (9,3492)	-0,9142 (6,6942)
Woche 48	254	13,3858 (9,3310)	-2,9961 (7,4039)	261	12,7011 (9,4858)	-1,3793 (7,2673)
Woche 96	240	12,7708 (9,7771)	-3,4458 (7,8200)	250	12,9880 (10,1041)	-1,0280 (7,8666)
Soziale Dimension						
Studienbeginn	266	25,7030 (16,6848)	0 (0)	272	22,5404 (17,4010)	0 (0)
Abbruchvisite	18	32,0556 (19,4255)	7,2778 (19,9346)	16	33,4375 (24,0471)	10,5000 (17,2781)
Woche 24	257	21,8731 (16,4529)	-3,7393 (12,4335)	264	21,8679 (16,9223)	-0,9015 (11,2516)
Woche 48	249	21,5714 (16,7648)	-3,8434 (14,4570)	257	21,1202 (17,3866)	-1,6732 (12,9432)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	237	21,0167 (16,9651)	-4,4177 (14,1541)	247	21,1532 (17,5589)	-1,6883 (14,0517)
Gesamtscore						
Studienbeginn	271	54,2362 (32,5462)	0 (0)	274	46,8613 (34,3764)	0 (0)
Abbruchvisite	20	65,2000 (36,2529)	10,4500 (32,6633)	16	68,5625 (43,8284)	18,7500 (33,5470)
Woche 24	261	45,8352 (32,3536)	-8,0958 (23,4374)	268	45,5634 (32,8952)	-1,4813 (22,7175)
Woche 48	254	44,7165 (32,8887)	-8,7953 (26,2770)	261	43,9272 (33,7992)	-3,1073 (25,8849)
Woche 96	240	43,6958 (33,2940)	-9,4958 (26,5527)	250	43,9000 (34,4887)	-3,1480 (27,6881)
ULTIMATE II			N = 272	N = 272		
Kognitive Dimension						
Studienbeginn	270	12,0222 (8,6338)	0 (0)	272	11,9779 (9,9207)	0 (0)
Abbruchvisite	12	14,0833 (10,3876)	-2,1667 (10,6244)	23	13,2174 (9,9862)	2,0870 (7,2357)
Woche 24	266	11,2846 (8,4494)	-0,7632 (7,3001)	261	11,1533 (9,1764)	-0,6782 (6,8069)
Woche 48	263	10,4377 (8,7315)	-1,5856 (7,3645)	251	10,6892 (8,8845)	-1,2191 (6,7967)
Woche 96	252	10,1067 (8,2438)	-1,7698 (7,2800)	237	10,2489 (8,5950)	-1,5401 (7,7320)
Physische Dimension						
Studienbeginn	271	15,3727 (9,9810)	0 (0)	272	15,1066 (10,5035)	0 (0)
Abbruchvisite	12	18,0833 (11,3735)	-1,4167 (13,1250)	23	15,3913 (10,2635)	3,3478 (5,2967)
Woche 24	268	13,3993 (9,6388)	-1,9739 (7,6986)	261	13,1418 (9,4730)	-1,9234 (7,3439)
Woche 48	263	12,6288 (10,3758)	-2,7338 (8,0056)	251	13,1434 (9,9364)	-1,8845 (7,7783)
Woche 96	253	12,1304 (9,9843)	-3,0435 (7,5030)	237	13,2025 (9,9090)	-1,7806 (8,4198)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Soziale Dimension						
Studienbeginn	268	24,8582 (17,5289)	0 (0)	270	24,1370 (18,6424)	0 (0)
Abbruchvisite	12	30,4167 (19,8973)	-2,7500 (18,2912)	23	26,3478 (19,7383)	6,2609 (10,4413)
Woche 24	264	22,9248 (17,2476)	-1,9735 (13,9025)	259	21,6973 (17,1557)	-2,2201 (12,7560)
Woche 48	261	21,6981 (18,0928)	-3,4291 (13,5112)	248	21,2960 (17,2969)	-2,6694 (13,3921)
Woche 96	247	20,8394 (17,1177)	-4,0000 (13,5922)	235	21,3840 (16,9228)	-2,5191 (14,8768)
Gesamtscore						
Studienbeginn	271	52,4059 (34,0665)	0 (0)	272	51,2206 (36,8376)	0 (0)
Abbruchvisite	12	62,5833 (39,6953)	-6,3333 (40,6053)	23	54,9565 (39,0634)	11,6957 (20,4327)
Woche 24	268	47,7201 (33,3892)	-4,8358 (26,9351)	261	45,9923 (34,1753)	-4,8123 (24,7653)
Woche 48	265	44,6955 (35,5731)	-7,6226 (26,8306)	251	45,2231 (34,3033)	-5,7729 (25,7817)
Woche 96	253	42,9368 (33,6719)	-8,7154 (26,3860)	237	44,8354 (33,7397)	-5,7764 (28,8002)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.						

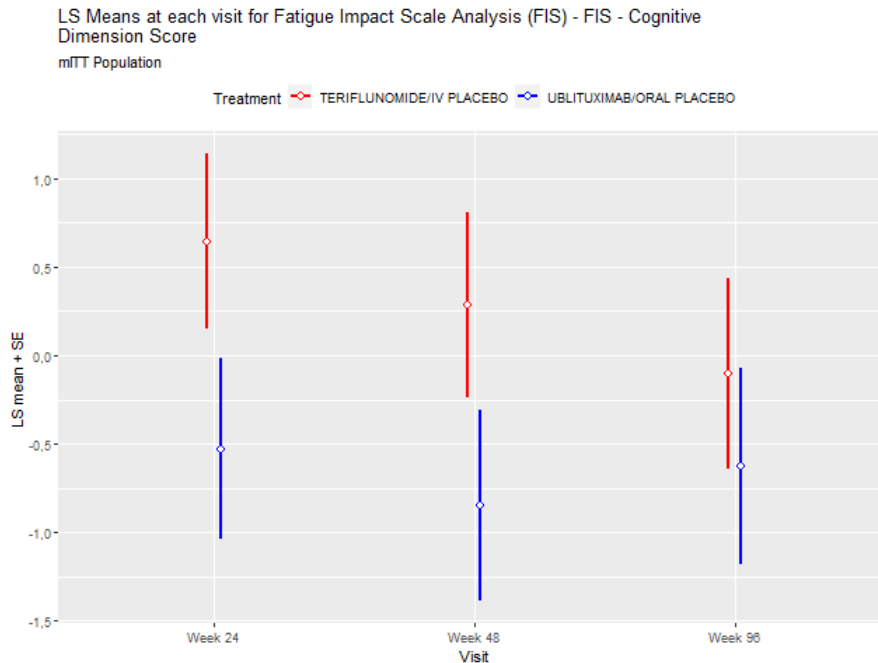


Abbildung 123: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die kognitive Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

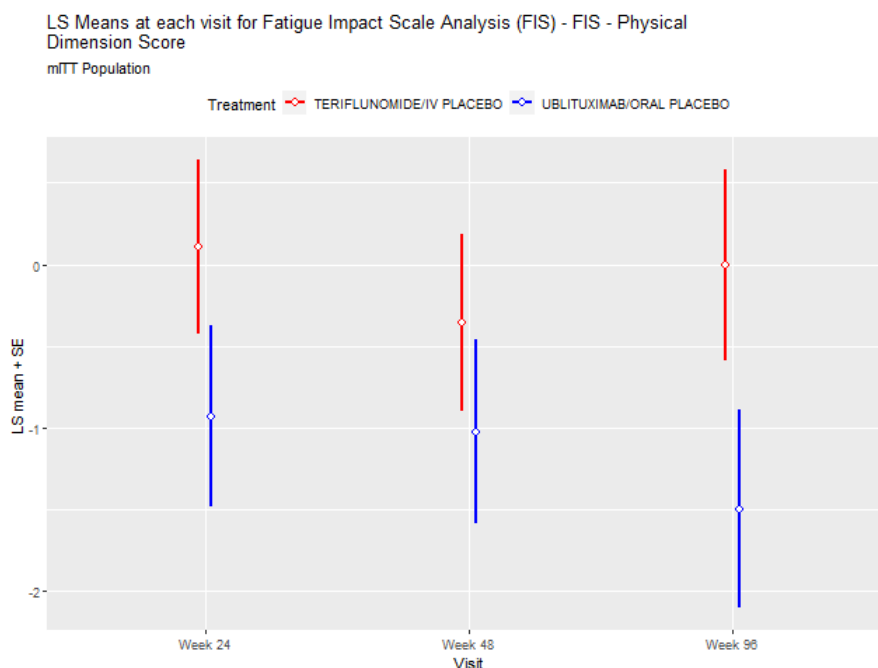


Abbildung 124: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die physische Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

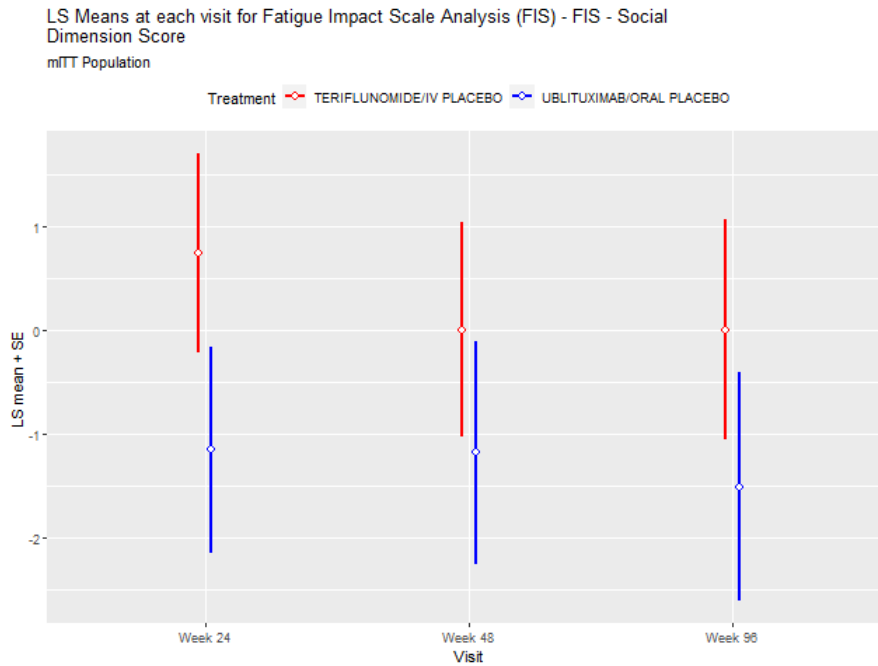


Abbildung 125: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die soziale Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

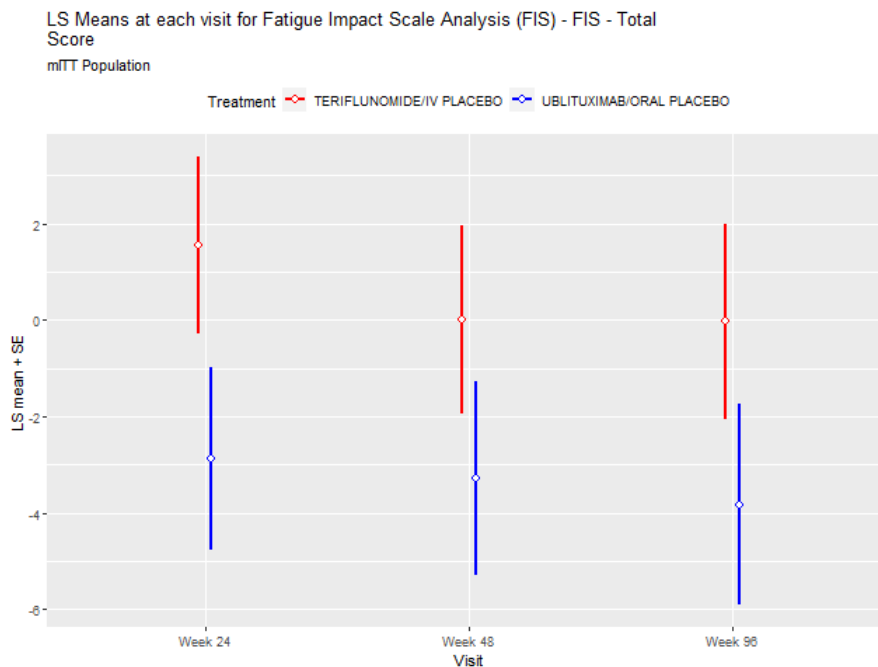


Abbildung 126: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für den Gesamtscore)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

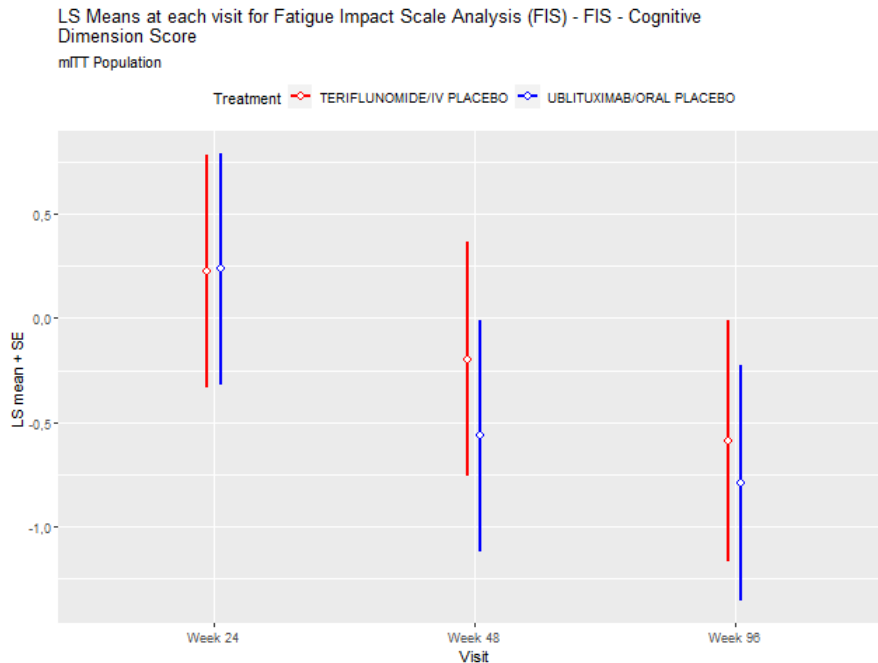


Abbildung 127: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die kognitive Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

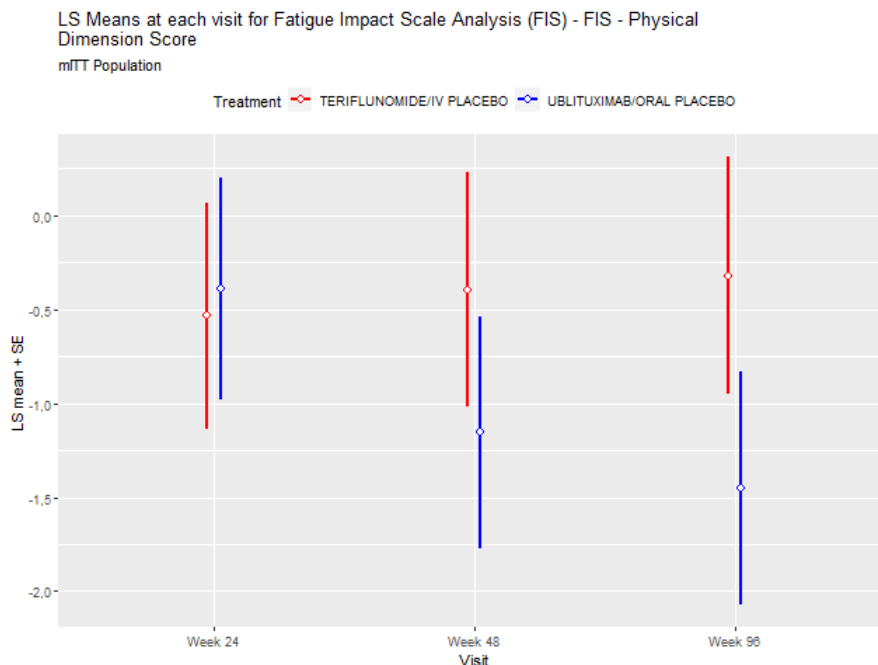


Abbildung 128: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die physische Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

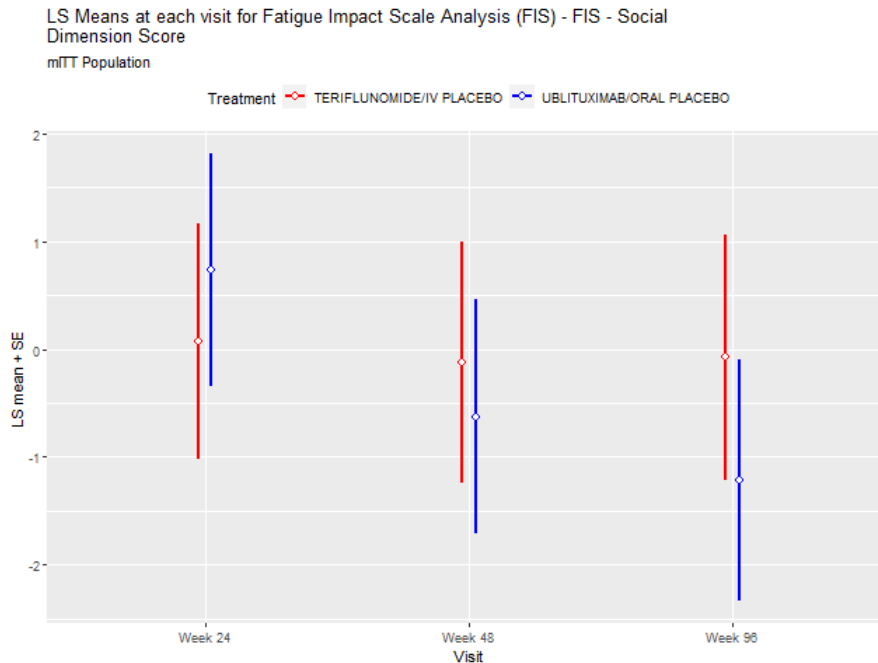


Abbildung 129: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die soziale Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

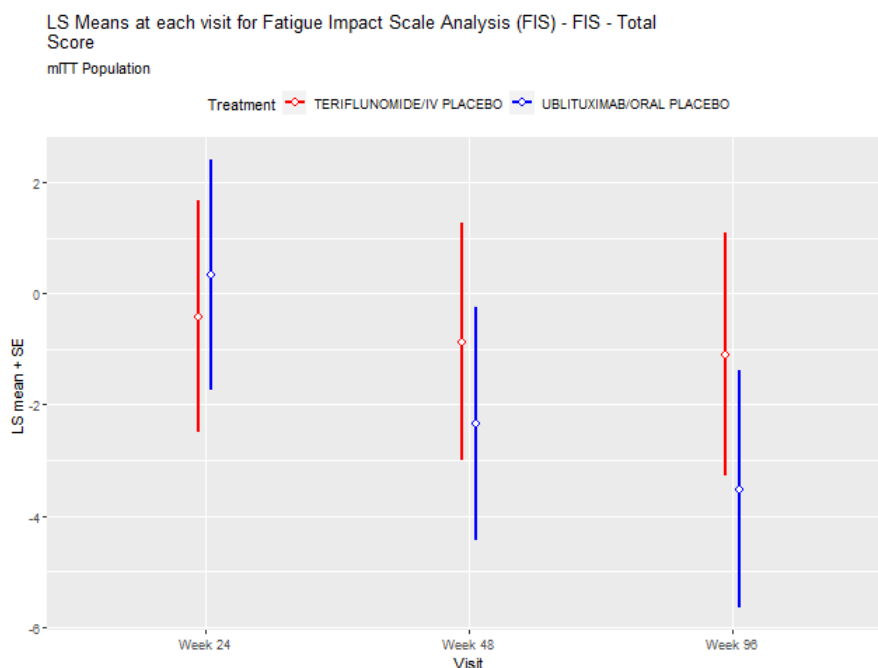


Abbildung 130: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für den Gesamtscore)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

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

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
Kognitive Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	11,753 (8,611)	10,363 (9,076)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-0,625 [-1,714; 0,464]	-0,105 [-1,160; 0,951]	-0,520 [-1,672; 0,631]	0,375	-0,038 [-0,208; 0,131]
Physische Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	268	273			
Studienbeginn, MW (SD)	16,549 (9,743)	14,139 (9,889)			
Veränderung zu Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,500 [-2,691; -0,310]	-0,006 [-1,152; 1,140]	-1,495 [-2,762; -0,227]	0,021	-0,100 [-0,269; 0,069]
Soziale Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	263	269			
Studienbeginn, MW (SD)	25,536 (16,672)	22,703 (17,414)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,511 [-3,669; 0,646]	0,002 [-2,079; 2,084]	-1,514 [-3,781; 0,754]	0,190	-0,057 [-0,228; 0,113]
Gesamtscore – Veränderung seit Studienbeginn					
n	268	273			
Studienbeginn, MW (SD)	53,963 (32,521)	47,033 (34,322)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-3,823 [-7,924; 0,278]	-0,035 [-3,999; 3,928]	-3,788 [-8,137; 0,562]	0,088	-0,074 [-0,243; 0,095]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
Kognitive Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	270	269			
Studienbeginn, MW (SD)	12,022 (8,634)	11,859 (9,780)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-0,791 [-1,903; 0,321]	-0,588 [-1,718; 0,542]	-0,203 [-1,344; 0,938]	0,727	-0,015 [-0,184; 0,154]
Physische Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	271	269			
Studienbeginn, MW (SD)	15,373 (9,981)	14,955 (10,434)			
Veränderung zu Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,452 [-2,675; -0,230]	-0,322 [-1,563; 0,920]	-1,131 [-2,387; 0,125]	0,078	-0,076 [-0,246; 0,093]
Soziale Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	268	267			
Studienbeginn, MW (SD)	24,858 (17,529)	23,880 (18,411)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,221 [-3,419; 0,977]	-0,077 [-2,322; 2,168]	-1,144 [-3,364; 1,077]	0,312	-0,044 [-0,214; 0,126]
Gesamtscore – Veränderung seit Studienbeginn					
n	271	269			
Studienbeginn, MW (SD)	52,406 (34,066)	50,695 (36,385)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-3,519 [-7,728; 0,690]	-1,096 [-5,376; 3,185]	-2,423 [-6,733; 1,886]	0,270	-0,048 [-0,217; 0,121]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.					

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

FIS - Ergebnisse der gepoolten Analyse

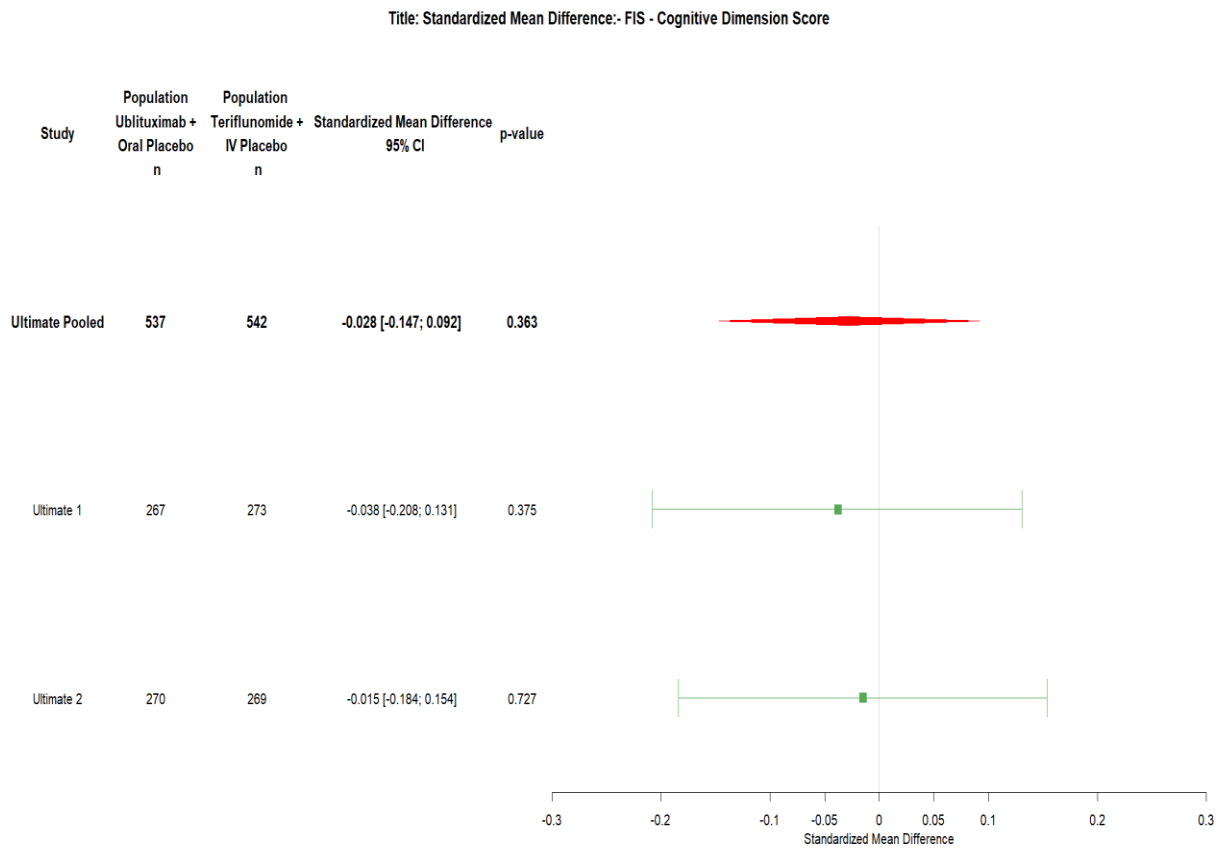


Abbildung 131: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (kognitive Dimension)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

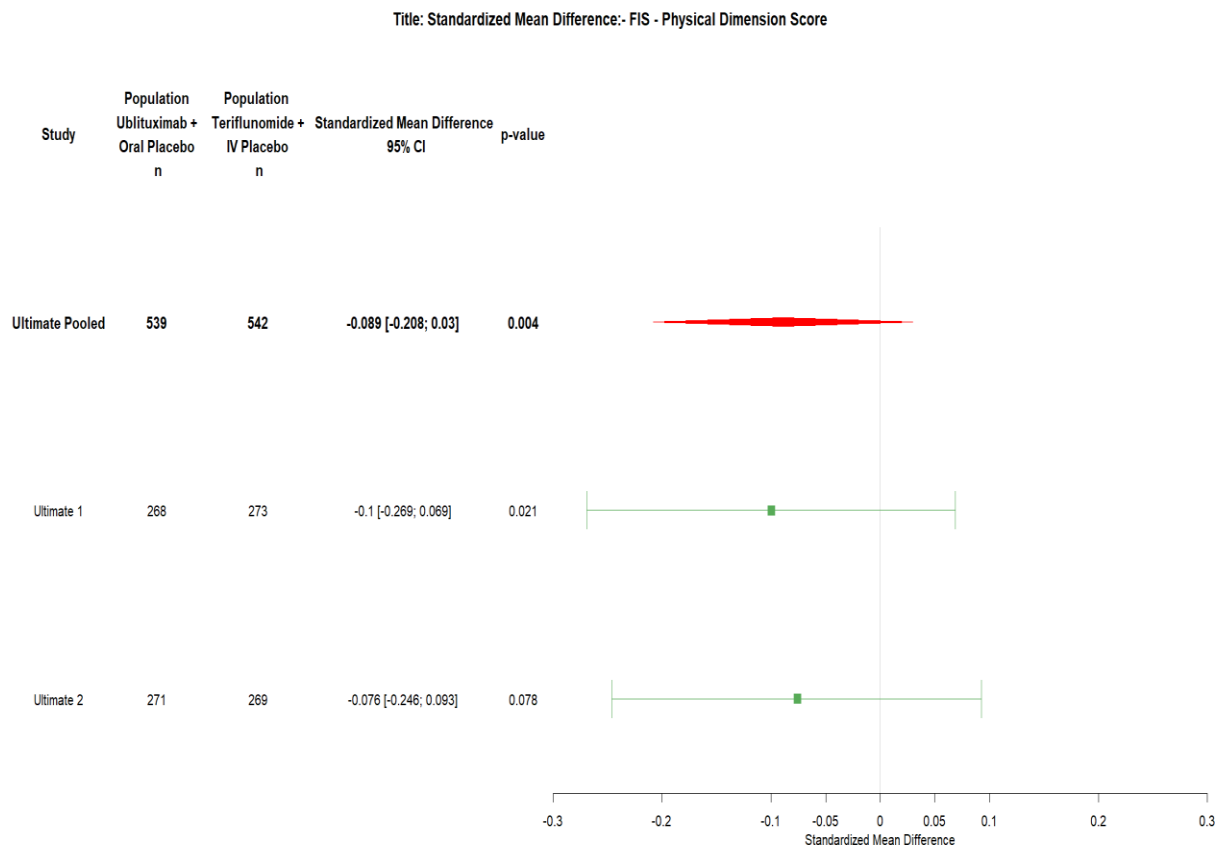


Abbildung 132: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (physische Dimension)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

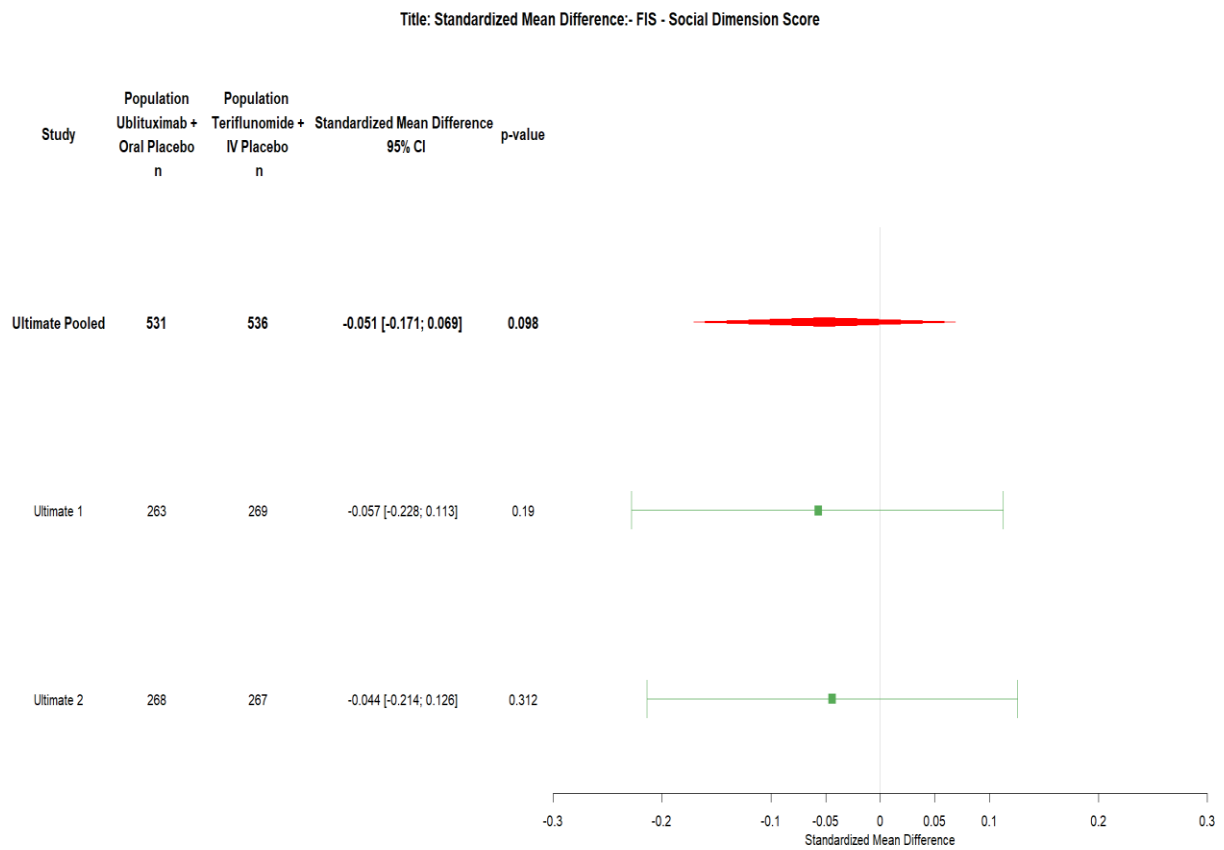


Abbildung 133: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (soziale Dimension)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

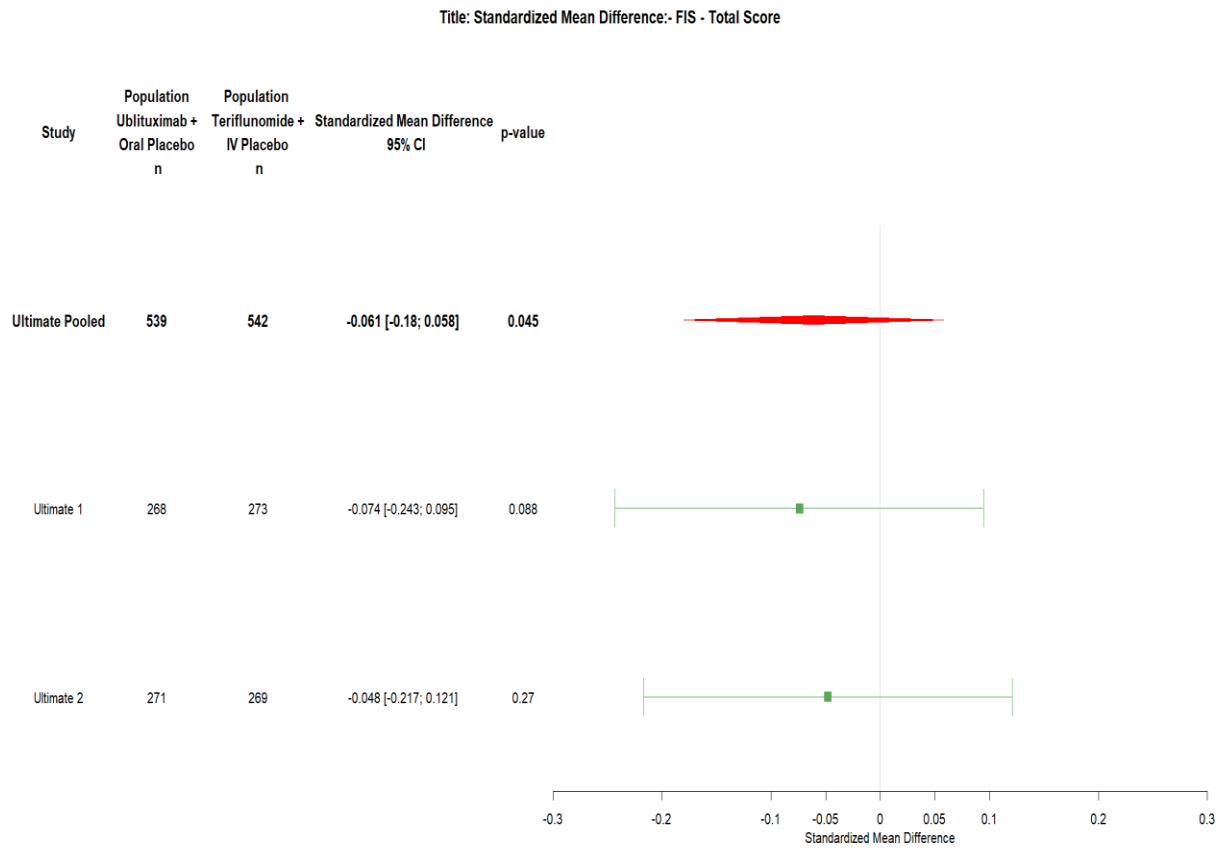


Abbildung 134: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Gesamtscore)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I und II	N = 543			N = 546		
Kognitive Dimension						
Studienbeginn	540	11,9241 (8,6266)	0 (0)	546	11,1484 (9,5359)	0 (0)
Abbruchvisite	32	14,1875 (10,1264)	1,1562 (9,3915)	39	13,5897 (10,6961)	2,9744 (7,6554)
Woche 24	526	10,7689 (8,4624)	-1,1350 (6,7597)	529	10,8299 (8,8185)	-0,2665 (6,7104)
Woche 48	516	10,1484 (8,6204)	-1,7481 (7,0410)	512	10,4219 (8,6893)	-0,7207 (7,2218)
Woche 96	491	10,0223 (8,2906)	-1,7515 (7,1807)	487	10,0205 (8,5932)	-1,0678 (7,7580)
Physische Dimension						
Studienbeginn	542	15,9797 (9,8607)	0 (0)	546	14,5952 (10,2124)	0 (0)
Abbruchvisite	32	18,7500 (10,0451)	0,2500 (10,5800)	39	17,6923 (10,9980)	3,6154 (8,5305)
Woche 24	529	13,5595 (9,4769)	-2,3970 (7,5982)	529	13,1815 (9,4017)	-1,4121 (7,0338)
Woche 48	517	13,0000 (9,8750)	-2,8627 (7,7095)	512	12,9180 (9,7023)	-1,6270 (7,5190)
Woche 96	493	12,4422 (9,8791)	-3,2394 (7,6538)	487	13,0924 (9,9999)	-1,3943 (8,1408)
Soziale Dimension						
Studienbeginn	534	25,2790 (17,1028)	0 (0)	542	23,3358 (18,0311)	0 (0)
Abbruchvisite	30	31,4000 (19,2884)	3,2667 (19,6169)	39	29,2564 (21,5940)	8,0000 (13,6169)
Woche 24	521	22,4049 (16,8517)	-2,8445 (13,2153)	523	21,7833 (17,0225)	-1,5545 (12,0267)
Woche 48	510	21,6364 (17,4414)	-3,6314 (13,9687)	505	21,2067 (17,3256)	-2,1624 (13,1619)
Woche 96	484	20,9262 (17,0258)	-4,2045 (13,8574)	482	21,2660 (17,2336)	-2,0934 (14,4508)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Gesamtscore						
Studienbeginn	542	53,3210 (33,2968)	0 (0)	546	49,0330 (35,6578)	0 (0)
Abbruchvisite	32	64,2188 (36,9636)	4,1562 (36,1539)	39	60,5385 (41,0813)	14,5897 (26,4254)
Woche 24	529	46,7902 (32,8647)	-6,4442 (25,2988)	529	45,7750 (33,5018)	-3,1248 (23,7859)
Woche 48	519	44,7058 (34,2552)	-8,1965 (26,5419)	512	44,5625 (34,0201)	-4,4141 (25,8435)
Woche 96	493	43,3063 (33,4566)	-9,0953 (26,4432)	487	44,3552 (34,0944)	-4,4271 (28,2363)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.						

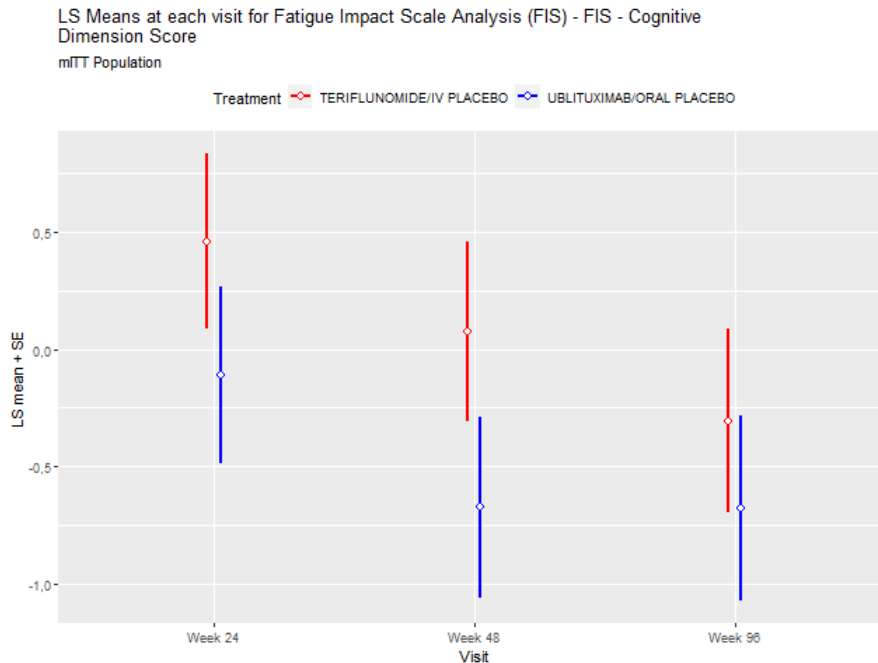


Abbildung 135: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die kognitive Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

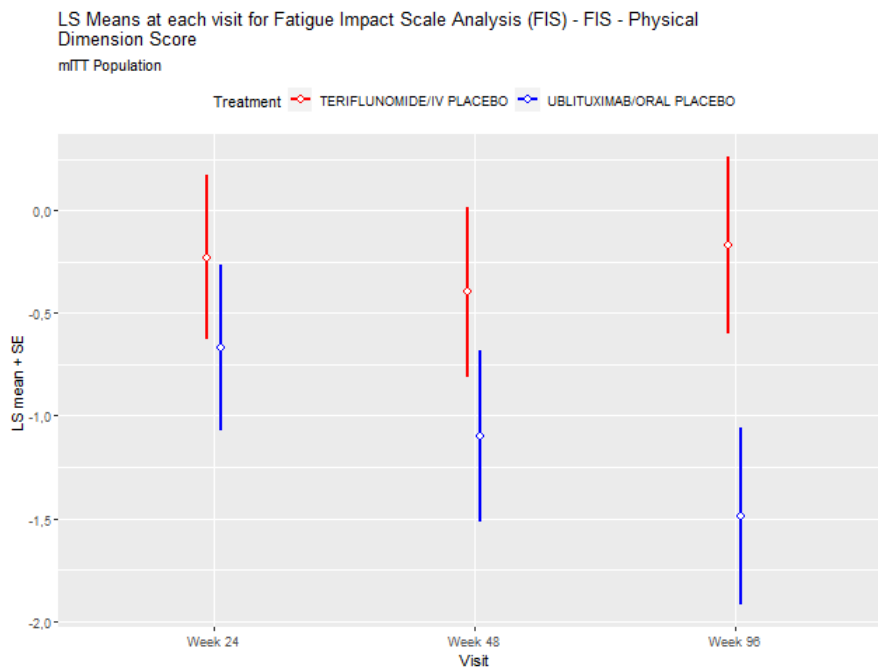


Abbildung 136: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die physische Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

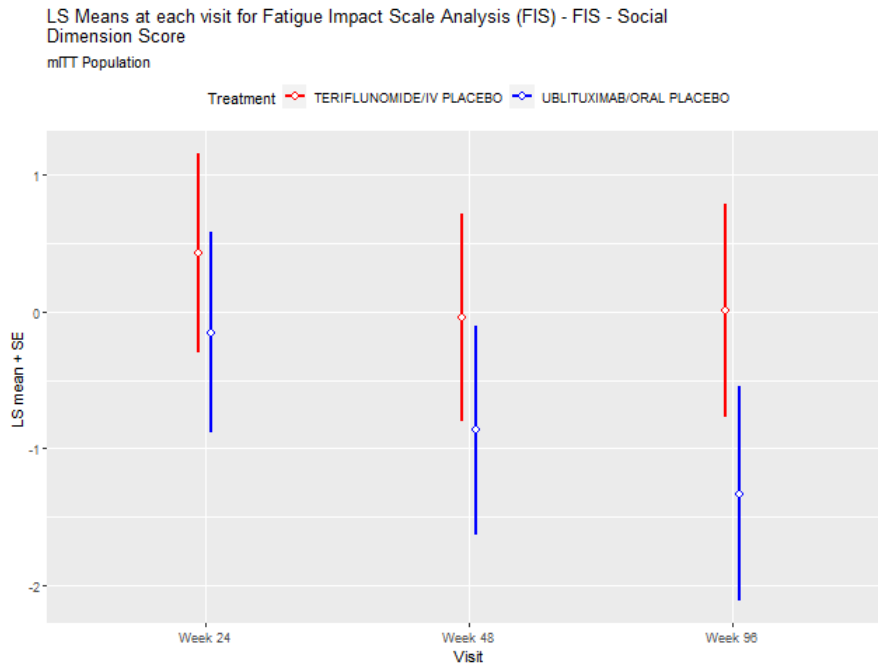


Abbildung 137: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für die soziale Dimension)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

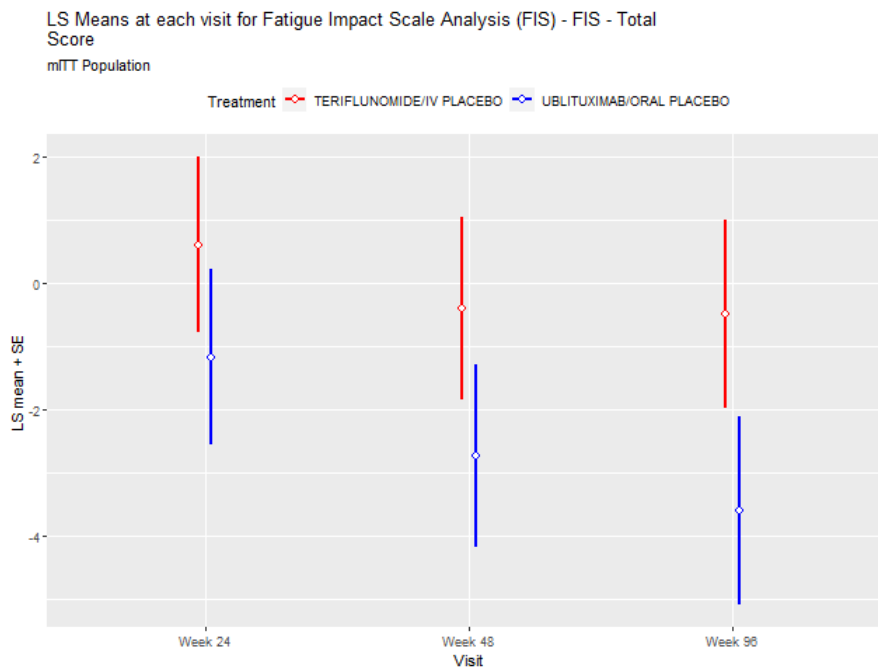


Abbildung 138: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (Verlaufswerte für den Gesamtscore)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

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

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung in der FIS (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
Kognitive Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	537	542			
Studienbeginn, MW (SD)	11,888 (8,616)	11,105 (9,453)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-0,680 [-1,457; 0,096]	-0,305 [-1,077; 0,466]	-0,375 [-1,184; 0,433]	0,363	-0,028 [-0,147; 0,092]
Physische Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	15,957 (9,872)	14,544 (10,162)			
Veränderung zu Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,490 [-2,340; -0,641]	-0,170 [-1,011; 0,672]	-1,320 [-2,209; -0,432]	0,004	-0,089 [-0,208; 0,030]
Soziale Dimension – Veränderung seit Studienbeginn					
n	531	536			
Studienbeginn, MW (SD)	25,194 (17,097)	23,289 (17,911)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,333 [-2,868; 0,202]	0,003 [-1,522; 1,527]	-1,336 [-2,917; 0,246]	0,098	-0,051 [-0,171; 0,069]
Gesamtscore – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	53,180 (33,285)	48,851 (35,376)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-3,600 [-6,528; -0,671]	-0,485 [-3,391; 2,422]	-3,115 [-6,167; -0,063]	0,045	-0,061 [-0,180; 0,058]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.					

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

SDMT - Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I	N = 271			N = 274		
SDMT						
Studienbeginn	271	46,6863 (14,2174)	0 (0)	273	46,9121 (13,1797)	0 (0)
Woche 24	260	49,3231 (13,4694)	2,6308 (7,7591)	267	49,0861 (13,5642)	2,1461 (8,3853)
Woche 48	254	51,2087 (14,0006)	4,1575 (9,6315)	259	50,7954 (13,8136)	3,8649 (9,6248)
Woche 96	240	50,7250 (13,7067)	3,9583 (9,4620)	251	50,5418 (13,4745)	3,5896 (8,9027)
ULTIMATE II	N = 272			N = 272		
SDMT						
Studienbeginn	271	51,6827 (13,5240)	0 (0)	272	51,5368 (14,4255)	0 (0)
Woche 24	269	54,0889 (14,0424)	2,4312 (8,1162)	261	53,4330 (14,6224)	1,9119 (7,5113)
Woche 48	265	54,6992 (13,4795)	3,0038 (7,8391)	250	54,3440 (13,8863)	2,7520 (8,0706)
Woche 96	252	56,3755 (13,9003)	4,2976 (8,7713)	239	54,5146 (14,2425)	3,6025 (9,6147)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.						

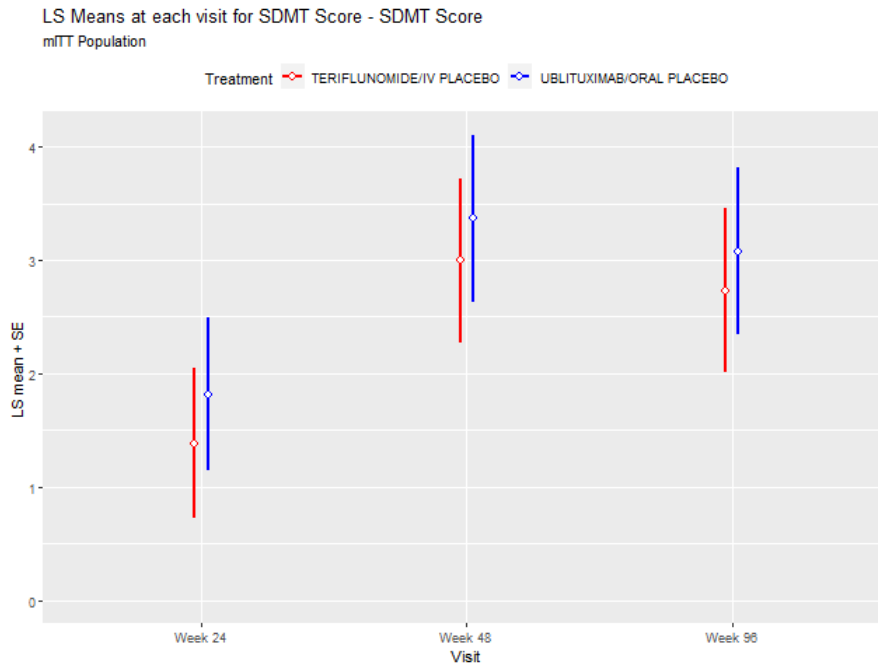


Abbildung 139: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

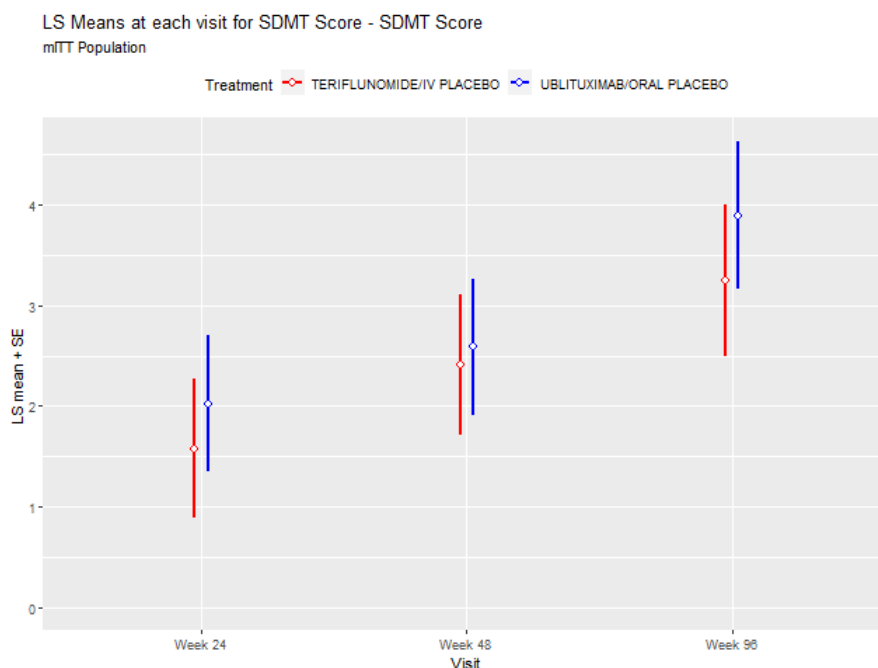


Abbildung 140: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

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

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
SDMT – Veränderung seit Studienbeginn					
n	271	273			
Studienbeginn, MW (SD)	46,686 (14,217)	46,912 (13,180)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,077 [1,630; 4,525]	2,733 [1,319; 4,147]	0,345 [-1,189; 1,878]	0,659	0,019 [-0,149; 0,187]
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
SDMT – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	272			
Studienbeginn, MW (SD)	51,683 (13,524)	51,537 (14,425)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,896 [2,449; 5,344]	3,253 [1,776; 4,730]	0,643 [-0,893; 2,179]	0,411	0,035 [-0,133; 0,204]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.					

SDMT - Ergebnisse der gepoolten Analyse

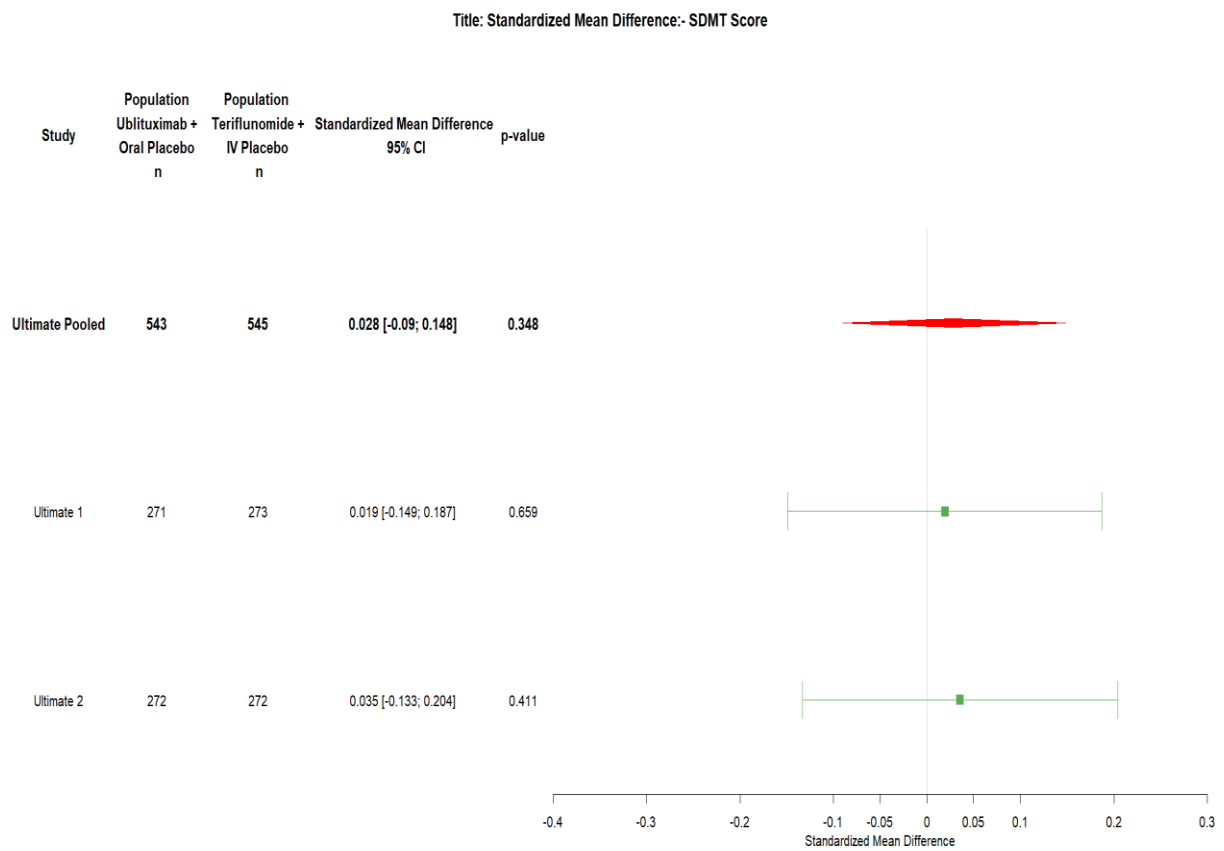


Abbildung 141: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I und II	N =543			N = 546		
SDMT						
Studienbeginn	542	49,1845 (14,0859)	0 (0)	545	49,2202 (13,9955)	0 (0)
Woche 24	529	51,7509 (13,9565)	2,5293 (7,9358)	528	51,2348 (14,2509)	2,0303 (7,9586)
Woche 48	519	52,9942 (13,8339)	3,5684 (8,7727)	509	52,5383 (13,9492)	3,3183 (8,9042)
Woche 96	492	53,6247 (14,0792)	4,1321 (9,1070)	490	52,4796 (13,9822)	3,5959 (9,2473)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.						

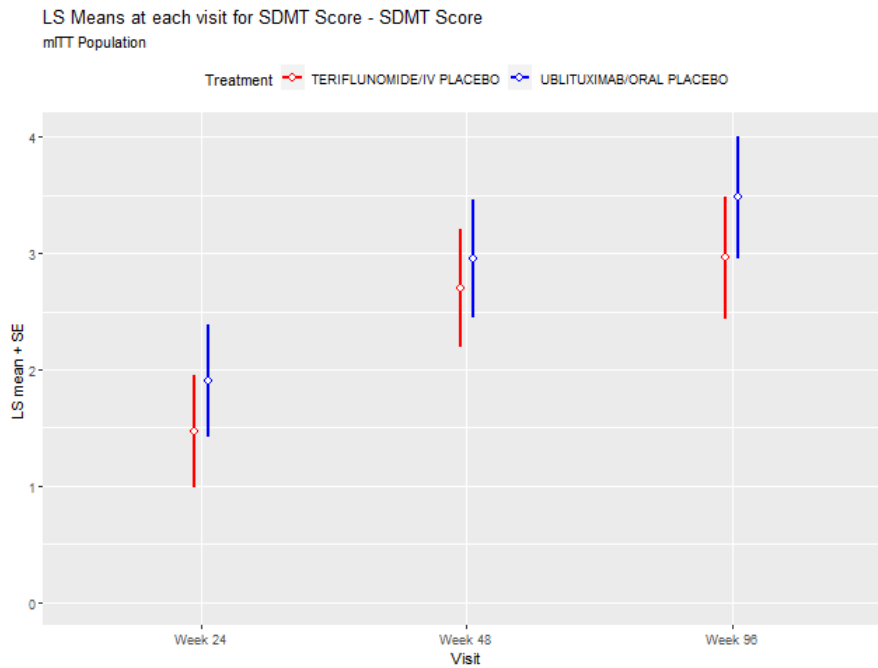


Abbildung 142: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

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

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SDMT (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
SDMT – Veränderung seit Studienbeginn					
n	543	545			
Studienbeginn, MW (SD)	49,185 (14,086)	49,220 (13,996)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,483 [2,455; 4,510]	2,962 [1,937; 3,988]	0,520 [-0,566; 1,607]	0,348	0,028 [-0,090; 0,148]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.					

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

MSQoL-54 - Ergebnisse der EinzelstudienTabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I	N = 271			N = 274		
PHCS (Summenscore)						
Studienbeginn	266	60,1520 (18,2281)	0 (0)	265	63,3300 (19,396)	0 (0)
Abbruchvisite	18	49,2927 (19,6608)	-9,1027 (17,4976)	16	48,8874 (22,8903)	-5,3279 (11,1549)
Woche 24	253	65,8051 (18,5479)	5,6250 (12,6799)	259	66,0206 (19,1969)	2,2239 (10,9194)
Woche 48	248	66,2123 (19,3139)	5,6711 (13,3412)	251	66,0232 (19,0212)	2,3240 (12,5388)
Woche 96	237	67,1715 (19,5007)	6,6639 (14,5784)	240	66,8500 (19,9324)	2,9204 (14,4130)
MHCS (Summenscore)						
Studienbeginn	270	62,3082 (19,8798)	0 (0)	273	64,8237 (20,6117)	0 (0)
Abbruchvisite	20	53,7724 (23,9949)	-6,6043 (21,3592)	16	54,7494 (24,9948)	-8,3244 (17,1986)
Woche 24	258	67,6030 (19,1821)	4,7443 (15,9739)	267	66,1948 (19,9899)	1,0836 (13,6672)
Woche 48	252	68,5431 (19,7641)	5,7411 (16,9687)	259	66,2496 (20,5185)	1,1319 (15,6472)
Woche 96	239	69,4412 (19,9352)	6,6912 (17,5547)	249	68,0048 (20,6123)	3,1201 (16,5402)
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	270	64,6111 (25,7262)	0 (0)	274	70,3650 (25,8563)	0 (0)
Abbruchvisite	20	47,5000 (29,5359)	-6,50000 (21,0950)	16	61,2500 (28,7228)	-3,4375 (13,3814)
Woche 24	260	69,4636 (25,9789)	4,5769 (18,6828)	268	71,6604 (26,8395)	1,1194 (15,2892)
Woche 48	253	71,9291 (24,5999)	6,3636 (17,6726)	261	73,1226 (25,8234)	2,5862 (16,1459)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	239	72,8125 (25,3780)	7,0921 (19,0316)	250	72,3800 (27,2729)	1,9200 (18,4900)
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	271	48,9668 (17,8014)	0 (0)	274	51,1314 (19,8436)	0 (0)
Abbruchvisite	20	43,7500 (15,5492)	-3,2500 (16,4856)	16	41,8750 (23,3720)	-0,9375 (17,7218)
Woche 24	261	53,4770 (18,7418)	4,3774 (14,4987)	268	54,4776 (19,3651)	3,0037 (14,4184)
Woche 48	254	53,9567 (19,4183)	4,8622 (15,4856)	261	54,8084 (19,9798)	3,1992 (16,6933)
Woche 96	240	54,2292 (19,1430)	4,9375 (15,7350)	251	53,8446 (19,9665)	2,4701 (17,1661)
Energie (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	270	49,2000 (19,3956)	0 (0)	274	53,0255 (21,4296)	0 (0)
Abbruchvisite	20	42,4000 (25,1111)	-6,4000 (14,5906)	16	40,0000 (24,6577)	-4,2500 (13,7380)
Woche 24	258	55,6448 (19,7425)	6,1860 (16,5920)	268	54,9552 (20,9006)	1,6978 (14,9502)
Woche 48	253	55,0669 (20,7362)	5,5138 (15,8151)	261	56,0613 (20,9585)	2,8008 (15,7843)
Woche 96	239	55,9167 (20,3021)	6,2259 (17,6521)	251	57,5139 (21,0554)	4,0279 (17,5819)
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	270	48,3333 (41,8219)	0 (0)	274	51,0036 (41,5077)	0 (0)
Abbruchvisite	20	27,5000 (32,3427)	-17,5000 (45,2333)	16	25,0000 (35,3553)	-3,1250 (32,7554)
Woche 24	258	59,8456 (40,5220)	10,9496 (35,9524)	268	56,5299 (42,1151)	4,8507 (34,7513)
Woche 48	253	59,1535 (41,3145)	9,4862 (38,5621)	261	55,3640 (41,4284)	3,2567 (35,8808)
Woche 96	239	62,7083 (41,0373)	13,5983 (42,3598)	250	60,3000 (42,5282)	7,2000 (37,9992)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Schmerzen (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	270	73,3951 (22,6492)	0 (0)	274	76,4051 (24,0946)	0 (0)
Abbruchvisite	20	59,1668 (30,8813)	-10,3332 (22,8623)	16	58,3333 (34,9655)	-9,4791 (27,4720)
Woche 24	260	76,9604 (22,3305)	3,2436 (19,5128)	268	79,1231 (21,8588)	2,1891 (17,8680)
Woche 48	253	76,8898 (22,5940)	2,7537 (18,1591)	261	77,7395 (23,3292)	0,5172 (22,7702)
Woche 96	239	77,8542 (22,9681)	3,9540 (20,1610)	251	78,7782 (22,9563)	1,8725 (21,7626)
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	266	78,2638 (24,8668)	0 (0)	266	79,0238 (26,2776)	0 (0)
Abbruchvisite	18	81,4861 (23,6658)	-7,8708 (22,2284)	16	61,9781 (34,4298)	-7,8141 (32,9926)
Woche 24	253	79,3366 (26,4122)	1,5153 (21,4126)	260	78,8692 (26,3013)	-0,7158 (21,8430)
Woche 48	248	77,8828 (26,8931)	0,3014 (21,3469)	252	78,5141 (26,5622)	-0,8707 (21,9725)
Woche 96	237	77,0000 (26,3182)	-0,4232 (21,5336)	242	77,4416 (27,2193)	-1,9851 (24,7990)
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	270	70,6790 (20,7225)	0 (0)	274	73,4793 (21,6749)	0 (0)
Abbruchvisite	20	61,2500 (21,6759)	-9,5834 (18,9789)	16	61,9791 (28,0490)	-8,3334 (18,5091)
Woche 24	260	75,1277 (20,7108)	4,2949 (17,4444)	268	75,4509 (21,4346)	1,9123 (15,6787)
Woche 48	253	75,0492 (21,5776)	3,9691 (18,7067)	261	74,9042 (21,9445)	1,1494 (17,2110)
Woche 96	239	75,6250 (20,8396)	4,7420 (19,0720)	251	76,5273 (22,3705)	3,0213 (18,5892)
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	270	57,0741 (25,5852)	0 (0)	273	61,6850 (26,0426)	0 (0)
Abbruchvisite	20	48,7500 (29,5526)	-4,7500 (28,0261)	16	43,1250 (26,9490)	-9,3750 (19,3111)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 24	258	65,6950 (23,0877)	8,4884 (22,0064)	267	66,4925 (24,8857)	4,2697 (18,3822)
Woche 48	253	67,5591 (23,3115)	10,0593 (21,4434)	260	66,9157 (24,8063)	4,5962 (19,1501)
Woche 96	239	68,6042 (23,8858)	11,1088 (22,7870)	250	67,1514 (25,3762)	4,7800 (22,5541)
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	270	61,4502 (18,0078)	0 (0)	274	64,8971 (17,5108)	0 (0)
Abbruchvisite	20	52,5800 (22,1330)	-8,5825 (14,5958)	16	50,9375 (26,0910)	-12,5000 (16,7342)
Woche 24	258	64,4537 (17,2408)	3,0758 (14,6518)	268	65,7957 (17,3711)	0,6647 (13,9375)
Woche 48	252	66,1794 (17,5485)	4,9605 (15,9514)	260	66,5392 (17,7574)	1,2248 (15,1777)
Woche 96	239	66,8679 (18,5325)	5,4810 (17,2112)	251	66,3022 (18,5888)	1,3815 (15,5092)
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	270	61,3037 (18,5886)	0 (0)	274	64,5401 (18,9791)	0 (0)
Abbruchvisite	20	55,2000 (24,9834)	-5,8000 (19,3135)	16	58,5000 (24,2157)	-2,2500 (16,5227)
Woche 24	258	66,0232 (17,2833)	4,2481 (15,9474)	268	64,8955 (18,5215)	0,2090 (14,5675)
Woche 48	253	66,6772 (18,5893)	5,1067 (17,3528)	261	65,3640 (18,8543)	0,7356 (15,4943)
Woche 96	239	66,2333 (18,6493)	4,7029 (18,2543)	250	66,4160 (18,7202)	1,9680 (17,3089)
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	270	60,6173 (41,9530)	0 (0)	274	60,4623 (42,4862)	0 (0)
Abbruchvisite	20	46,6666 (45,1120)	-8,3334 (50,5815)	16	52,0833 (47,0913)	-14,5833 (42,1089)
Woche 24	258	67,9537 (39,8973)	5,8140 (41,2280)	268	62,1890 (41,7653)	1,6169 (39,0466)
Woche 48	253	68,2415 (39,7309)	5,9289 (42,8790)	261	60,1533 (42,8192)	0,1277 (41,7050)
Woche 96	239	70,5556 (38,6147)	8,9261 (40,4724)	250	66,2667 (40,5762)	6,2667 (41,9390)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	270	72,8704 (21,6426)	0 (0)	273	75,5495 (22,6236)	0 (0)
Abbruchvisite	20	68,5000 (24,1759)	-4,7500 (20,8677)	16	67,1875 (29,2101)	-4,0625 (21,7730)
Woche 24	260	75,6322 (20,2599)	2,4423 (15,3623)	267	75,3172 (22,0782)	-0,5431 (15,0745)
Woche 48	253	75,8858 (21,2016)	2,5692 (16,4667)	260	76,4559 (20,1100)	0,5962 (17,1393)
Woche 96	239	77,7292 (19,7831)	4,2887 (18,3144)	250	76,8725 (21,0257)	0,9200 (17,4001)
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)						
Studienbeginn	270	40,7407 (26,7059)	0 (0)	274	40,9672 (24,4551)	0 (0)
Abbruchvisite	20	37,5000 (25,0000)	-5,0000 (34,0279)	16	25,0000 (22,3607)	-9,3750 (30,1040)
Woche 24	258	61,2934 (27,0545)	21,3178 (30,8127)	268	54,9440 (25,0710)	13,8060 (27,9726)
Woche 48	253	62,5984 (26,3704)	22,4308 (32,4789)	261	58,1418 (25,0633)	17,0498 (30,8768)
Woche 96	239	58,9583 (24,6939)	18,3054 (29,7425)	251	55,1793 (24,8610)	13,9442 (29,3220)
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)						
Studienbeginn	264	63,3523 (30,3533)	0 (0)	266	66,0714 (30,9089)	0 (0)
Abbruchvisite	18	73,6111 (32,6211)	-2,7778 (26,9652)	16	62,5000 (30,2765)	9,3750 (34,0037)
Woche 24	254	65,2344 (30,9545)	2,6575 (29,6609)	259	67,1456 (30,6279)	0,3861 (29,0323)
Woche 48	247	64,3574 (31,4660)	2,3279 (28,4624)	250	68,0556 (31,8173)	0,7000 (32,5769)
Woche 96	236	65,1899 (30,0294)	2,8602 (29,1689)	242	67,5926 (30,4353)	0,8264 (33,7697)
ULTIMATE II			N = 272	N = 272		
PHCS (Summenscore)						
Studienbeginn	264	62,9931 (17,8212)	0 (0)	264	63,4483 (18,1572)	0 (0)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Abbruchvisite	13	58,0185 (24,2282)	-3,8925 (14,2571)	22	60,8459 (18,4973)	-5,9858 (10,6120)
Woche 24	257	65,9701 (18,1840)	3,5302 (11,3725)	247	67,2976 (18,5622)	2,7669 (12,1234)
Woche 48	252	67,7928 (18,8019)	5,0202 (12,8784)	235	66,7383 (19,6155)	2,8365 (13,9273)
Woche 96	242	68,1906 (18,7678)	5,2871 (12,7205)	228	66,0404 (19,4132)	1,9942 (15,1338)
MHCS (Summenscore)						
Studienbeginn	272	63,7317 (19,0595)	0 (0)	272	65,4254 (19,6366)	0 (0)
Abbruchvisite	13	63,6685 (18,9206)	-0,1912 (15,6751)	23	58,8576 (22,4626)	-7,0522 (12,8446)
Woche 24	270	66,9423 (18,9853)	3,1416 (16,0555)	260	67,9267 (19,6418)	1,8271 (16,4975)
Woche 48	265	68,6241 (19,5988)	4,8003 (16,3704)	246	68,8660 (19,3829)	3,1866 (17,3736)
Woche 96	253	69,0680 (18,6193)	5,4519 (17,2494)	237	68,4216 (20,3123)	2,2938 (18,5645)
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	272	71,2051 (26,0439)	0 (0)	272	69,6324 (26,2414)	0 (0)
Abbruchvisite	13	65,0000 (29,7909)	-0,3846 (10,0957)	23	71,3043 (24,0368)	-3,9130 (21,0495)
Woche 24	270	74,1749 (25,4311)	2,8683 (17,7655)	261	72,9587 (25,4097)	2,9587 (15,3197)
Woche 48	266	76,0714 (25,1276)	4,8204 (16,4949)	250	72,8400 (26,4942)	3,1000 (17,1659)
Woche 96	254	75,9449 (25,6399)	4,1623 (17,7576)	238	70,7143 (28,2005)	0,9874 (18,2797)
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	272	50,9007 (18,5054)	0 (0)	272	51,3051 (18,7636)	0 (0)
Abbruchvisite	13	51,1538 (24,4228)	2,6923 (20,6776)	23	49,9457 (20,3676)	-7,0109 (20,8714)
Woche 24	270	53,7222 (19,2310)	2,7963 (14,7739)	261	53,7356 (20,5392)	2,2989 (15,3636)
Woche 48	266	54,6053 (19,8707)	3,6466 (16,5247)	250	53,6400 (21,7403)	2,2200 (16,8257)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	254	53,6417 (19,3068)	2,5197 (16,9208)	238	53,0252 (20,4353)	1,8487 (18,1690)
Energie (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	272	50,8309 (19,8667)	0 (0)	272	51,6765 (21,2165)	0 (0)
Abbruchvisite	13	46,4615 (25,1682)	-1,3846 (14,3151)	23	44,6957 (21,2911)	-7,1304 (15,6301)
Woche 24	270	54,2370 (19,5451)	3,2444 (15,3925)	260	54,2615 (21,6877)	1,7846 (16,2837)
Woche 48	266	55,8195 (20,7649)	4,7970 (16,3110)	250	54,9360 (21,9815)	2,8880 (17,4851)
Woche 96	254	57,8425 (19,3738)	6,5354 (16,9798)	237	55,1561 (20,8684)	2,8017 (18,3224)
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	272	48,8051 (41,0982)	0 (0)	272	52,8493 (40,8474)	0 (0)
Abbruchvisite	13	38,4615 (45,2025)	-15,3846 (42,7425)	23	38,0435 (39,0728)	-17,3913 (42,2619)
Woche 24	270	57,5926 (40,4751)	8,7963 (33,1709)	261	58,9080 (40,8992)	5,0766 (38,0485)
Woche 48	266	58,1767 (41,1092)	9,3045 (37,8725)	249	58,8353 (41,3635)	5,5221 (41,4837)
Woche 96	254	62,5984 (40,7894)	13,2874 (37,8279)	238	57,4580 (41,3326)	3,2563 (43,4218)
Schmerzen (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	272	74,9204 (22,1679)	0 (0)	272	76,4093 (24,0735)	0 (0)
Abbruchvisite	13	69,4871 (32,8815)	-8,5899 (23,4603)	23	69,4203 (27,3428)	-4,7826 (21,3514)
Woche 24	270	76,8580 (21,5238)	1,9568 (18,8980)	261	78,6430 (22,1413)	1,4719 (19,1716)
Woche 48	266	77,6504 (22,3959)	2,7569 (18,8773)	250	79,6933 (24,0916)	2,9800 (20,0656)
Woche 96	254	78,3924 (21,9455)	3,4777 (20,0838)	237	78,8186 (23,1497)	1,6174 (20,1152)
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	264	80,9389 (22,9841)	0 (0)	264	80,0964 (24,5232)	0 (0)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Abbruchvisite	13	73,9346 (34,4082)	-10,6846 (27,2630)	22	83,7148 (18,9838)	2,6489 (18,7950)
Woche 24	257	80,2709 (23,5656)	-0,2375 (18,2610)	248	79,6876 (24,8882)	-0,5464 (19,6387)
Woche 48	252	81,0500 (23,4251)	0,5289 (17,8002)	236	78,8331 (26,7330)	-1,7998 (22,6768)
Woche 96	242	79,2907 (23,7355)	-1,4115 (19,4750)	228	77,6488 (26,7761)	-3,1554 (23,0616)
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	272	74,4945 (20,7625)	0 (0)	272	75,0766 (20,7808)	0 (0)
Abbruchvisite	13	66,0256 (26,4534)	-6,4102 (20,1710)	23	69,5652 (19,0707)	-7,6088 (13,5104)
Woche 24	270	75,5247 (20,7506)	0,9414 (17,3110)	261	75,9579 (21,2870)	0,2394 (17,6326)
Woche 48	266	77,6629 (20,3600)	2,9918 (16,3889)	250	74,7167 (21,2095)	-0,6667 (17,8339)
Woche 96	254	78,0840 (20,2992)	3,3957 (17,3610)	237	76,3010 (21,4611)	0,9142 (19,0335)
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	272	61,3787 (22,4766)	0 (0)	272	61,1397 (24,7084)	0 (0)
Abbruchvisite	13	60,0000 (25,4133)	2,6923 (25,5453)	23	58,0435 (21,1456)	-4,3478 (18,2971)
Woche 24	270	67,9444 (23,3515)	6,4815 (18,1697)	261	68,1418 (21,9548)	6,3218 (19,8135)
Woche 48	266	69,9248 (22,3183)	8,2895 (19,4981)	250	67,4400 (23,0733)	5,7400 (20,7237)
Woche 96	254	69,6325 (22,7486)	7,9199 (22,9470)	237	68,9241 (23,1063)	6,8143 (23,3180)
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	272	63,7875 (16,5564)	0 (0)	272	64,7006 (18,2515)	0 (0)
Abbruchvisite	13	66,9192 (20,2261)	4,4808 (18,5602)	23	60,2957 (22,6431)	-8,2587 (14,472)
Woche 24	270	65,3091 (17,2643)	1,4009 (14,1627)	261	66,1176 (18,3934)	1,2061 (13,9775)
Woche 48	266	67,4882 (17,0180)	3,5588 (14,3678)	249	66,0918 (18,8430)	1,5665 (15,6964)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	254	67,4352 (16,8929)	3,4976 (14,2286)	237	66,9483 (18,7363)	2,2291 (16,0357)
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	272	62,4485 (18,7102)	0 (0)	272	63,3529 (19,9111)	0 (0)
Abbruchvisite	13	66,1538 (17,1748)	5,5385 (16,7761)	23	60,0000 (18,9545)	-1,9130 (14,4660)
Woche 24	270	65,1704 (17,4984)	2,6296 (15,7613)	260	65,4462 (19,5833)	1,5692 (16,4305)
Woche 48	266	66,5414 (18,4790)	3,9323 (16,8477)	250	67,1880 (18,5156)	3,2360 (17,4014)
Woche 96	254	66,8819 (17,0248)	4,3543 (18,2148)	237	66,8523 (18,6756)	2,6835 (18,1600)
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	272	61,3970 (40,9103)	0 (0)	272	66,2990 (39,1048)	0 (0)
Abbruchvisite	13	56,4102 (41,6881)	-10,2564 (34,3852)	23	50,7247 (45,9134)	-17,3912 (42,4854)
Woche 24	270	65,5556 (39,6547)	4,0741 (42,8713)	261	68,3269 (39,0241)	1,1494 (42,7021)
Woche 48	266	68,1704 (39,8876)	6,6416 (40,3569)	248	70,0269 (39,2508)	3,0914 (42,1460)
Woche 96	254	68,3727 (39,0002)	7,3491 (42,3121)	238	66,5266 (41,5926)	-0,2801 (45,6235)
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	272	72,0772 (20,3341)	0 (0)	272	72,9044 (21,3955)	0 (0)
Abbruchvisite	13	70,0000 (21,9848)	-3,4615 (14,9143)	23	68,6957 (19,1417)	-1,5217 (16,5443)
Woche 24	270	73,6111 (18,9848)	1,6111 (14,9316)	261	73,2759 (22,5554)	-0,0766 (18,3919)
Woche 48	265	74,0566 (20,4091)	1,8868 (16,9286)	249	75,7831 (20,1829)	2,6506 (17,4539)
Woche 96	253	75,3755 (19,3433)	3,4387 (16,5002)	237	76,0127 (19,8839)	2,1941 (18,4413)
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)						
Studienbeginn	272	37,1324 (23,6217)	0 (0)	272	37,9596 (24,6707)	0 (0)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Abbruchvisite	13	44,2308 (38,3974)	21,1538 (44,3073)	22	46,5909 (28,1318)	6,8182 (37,9393)
Woche 24	270	58,9815 (25,6039)	21,6667 (30,6831)	261	52,5862 (25,5801)	14,1762 (30,4642)
Woche 48	266	64,2857 (23,8481)	26,7857 (31,6095)	250	60,2000 (24,6656)	22,0000 (32,8682)
Woche 96	254	60,2362 (22,0837)	22,1457 (30,9472)	238	54,3067 (24,1925)	15,6513 (32,7903)
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)						
Studienbeginn	264	69,6023 (28,7862)	0 (0)	264	66,5720 (30,7153)	0 (0)
Abbruchvisite	13	63,4615 (41,6025)	-9,6154 (24,0192)	22	70,4545 (23,9498)	-6,8182 (24,6183)
Woche 24	256	66,0853 (30,5269)	-2,9297 (25,5568)	250	67,2311 (31,9281)	0,5000 (28,2923)
Woche 48	252	67,8150 (30,4779)	-1,4881 (27,2452)	237	66,9456 (31,5975)	1,1603 (31,0689)
Woche 96	243	68,7755 (28,9773)	-0,9259 (28,2343)	228	67,5000 (30,6543)	0,8772 (33,0914)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.						

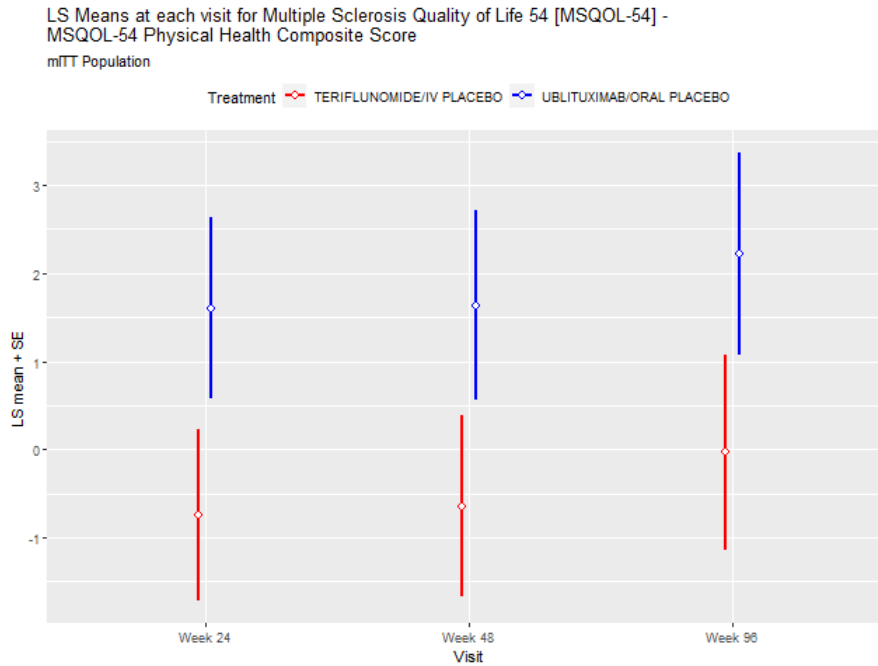


Abbildung 143: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores PHCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

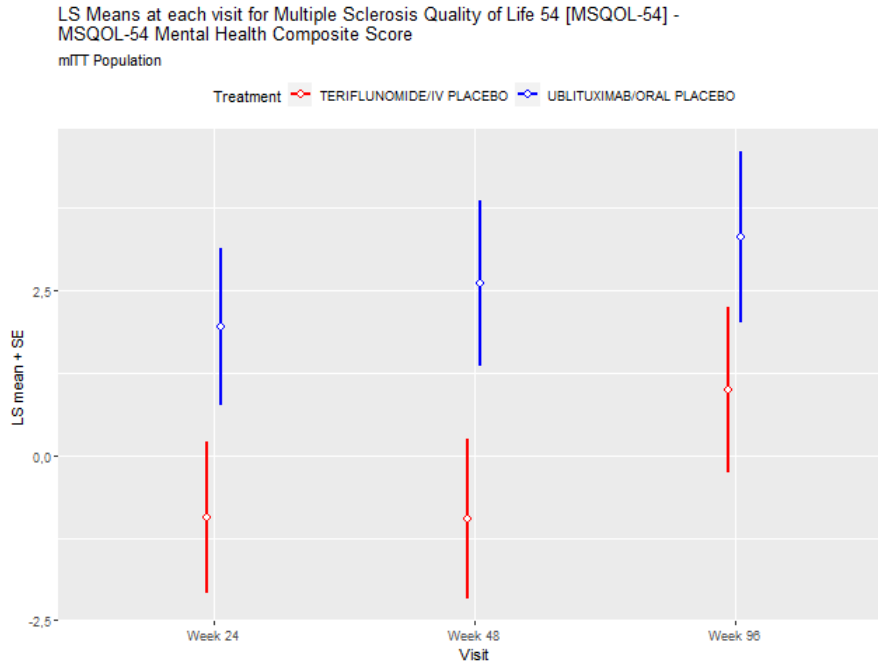


Abbildung 144: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores MHCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

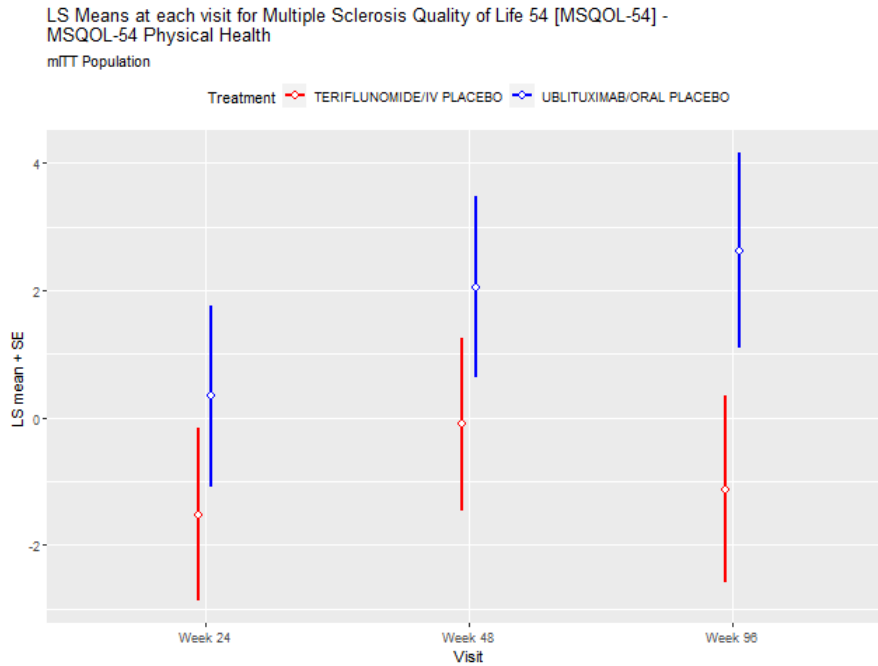


Abbildung 145: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Gesundheit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

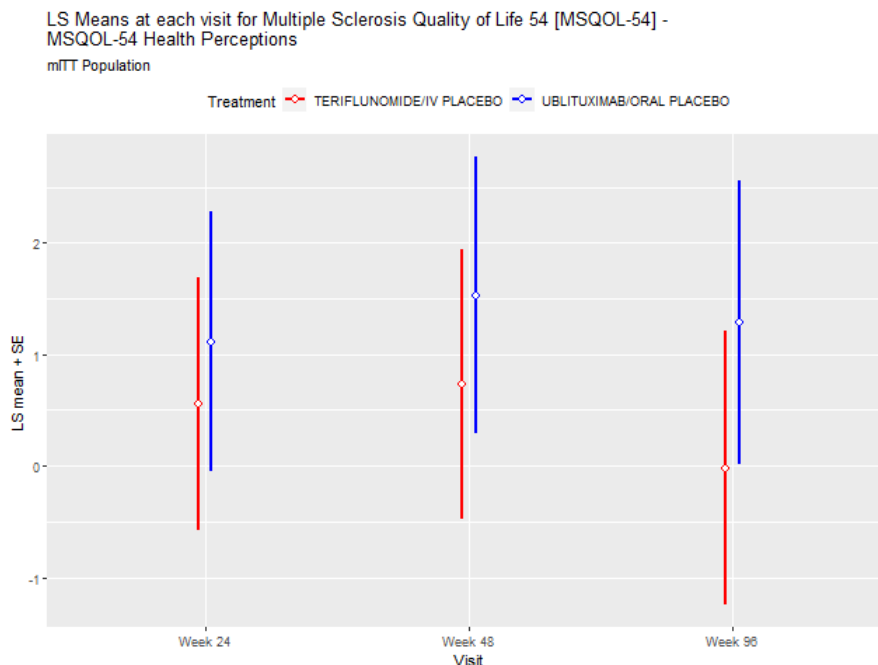


Abbildung 146: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

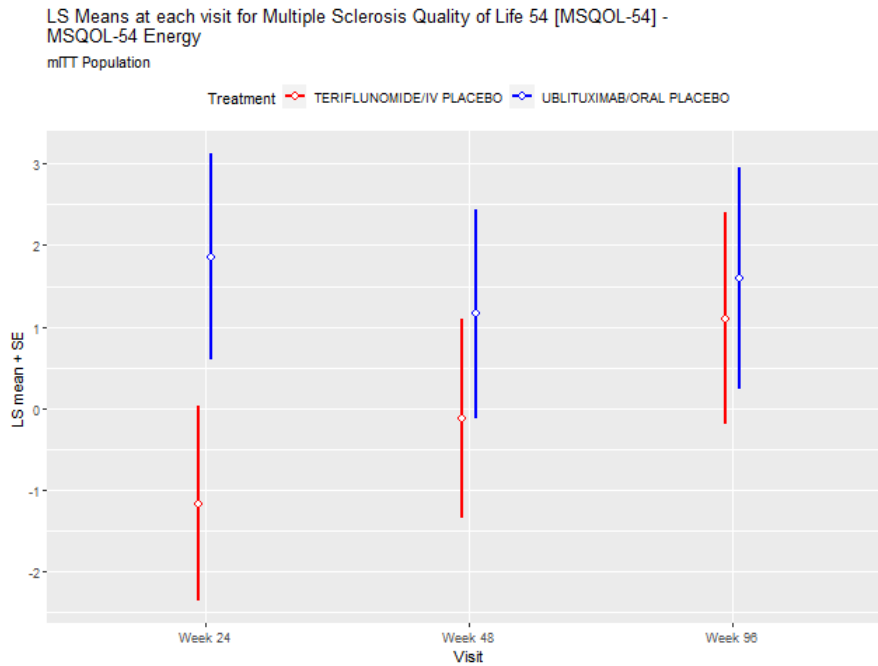


Abbildung 147: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Energie)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

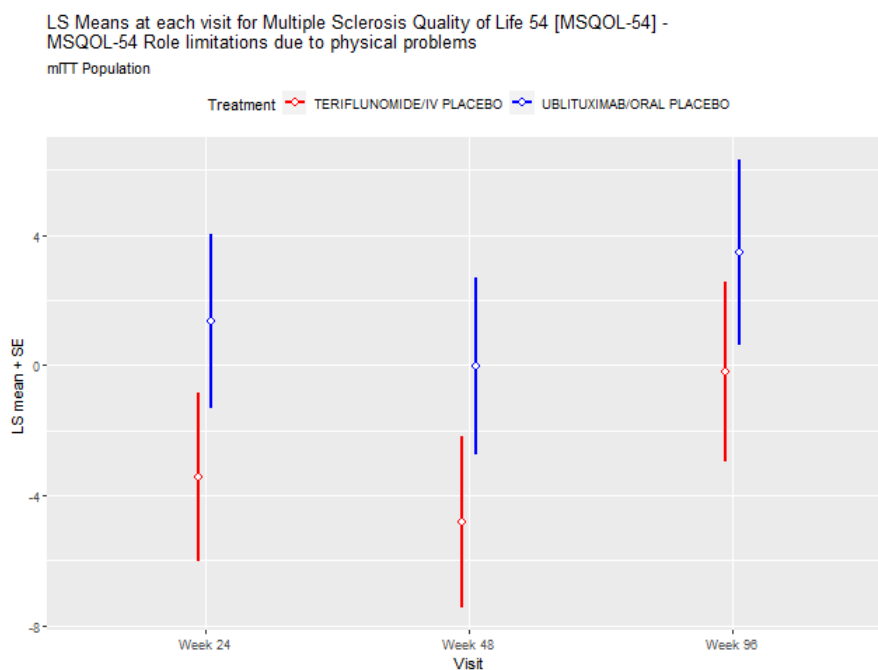


Abbildung 148: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rolleneinschränkung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

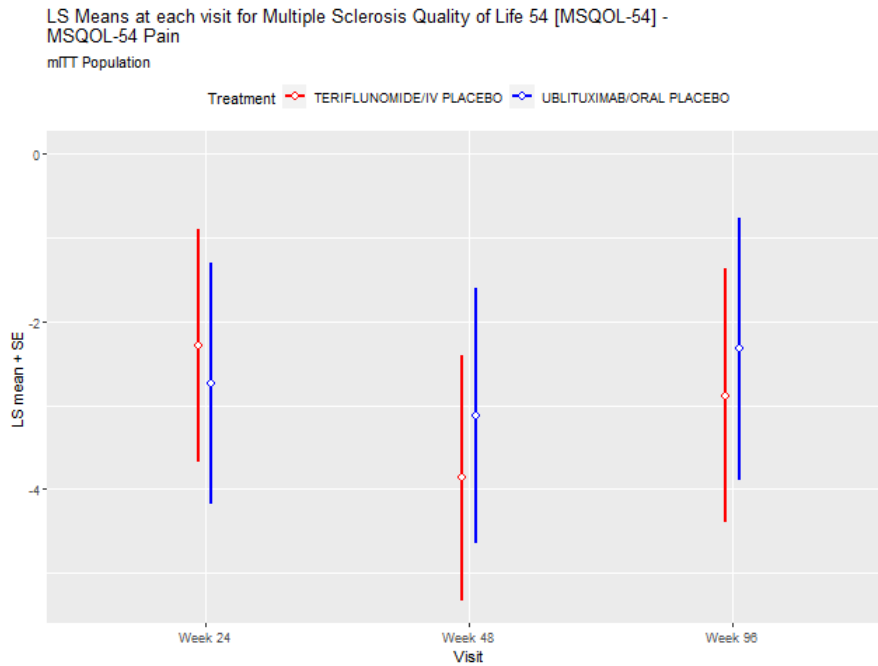


Abbildung 149: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Schmerzen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

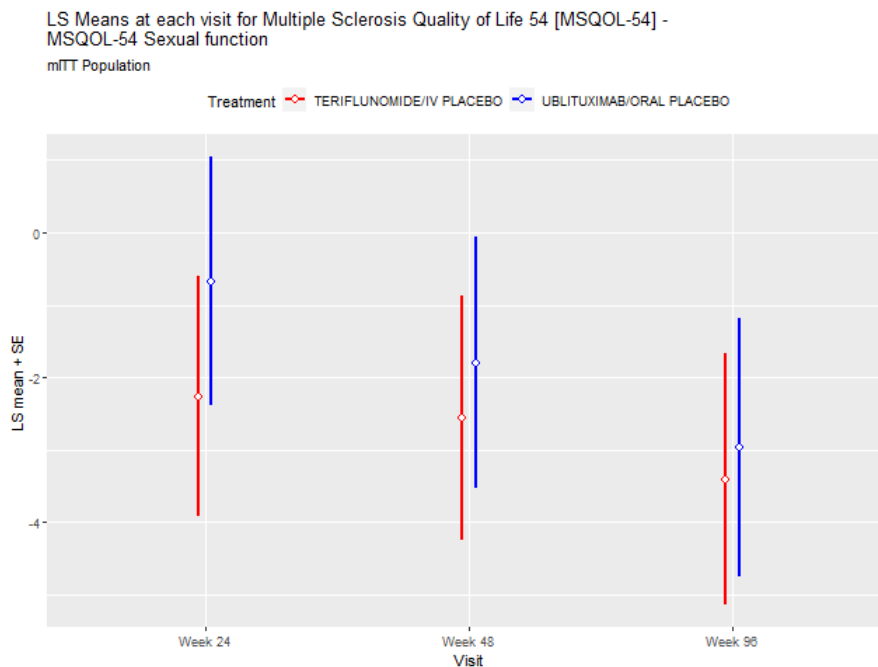


Abbildung 150: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Sexuelle Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

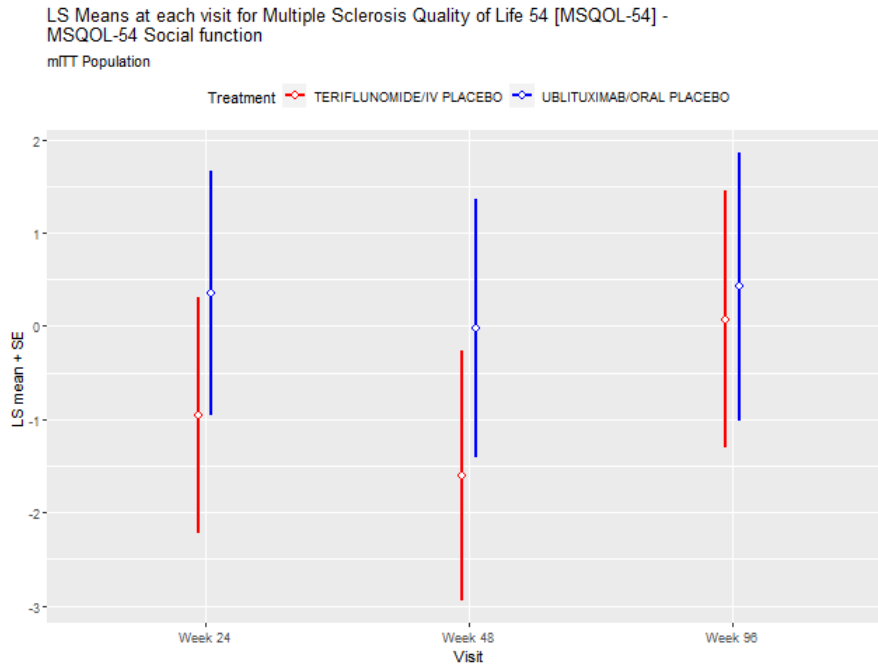


Abbildung 151: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

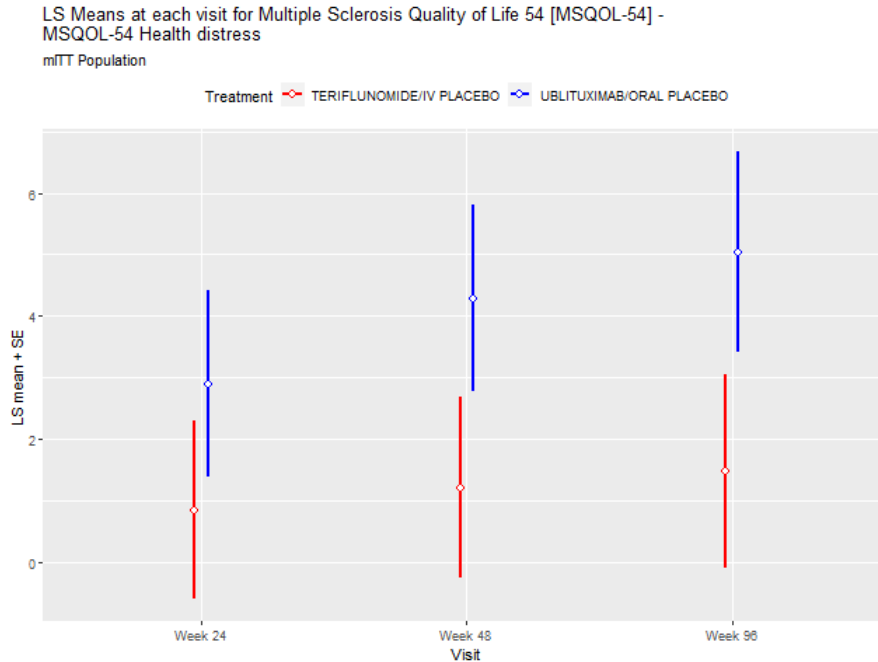


Abbildung 152: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitliche Belastung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

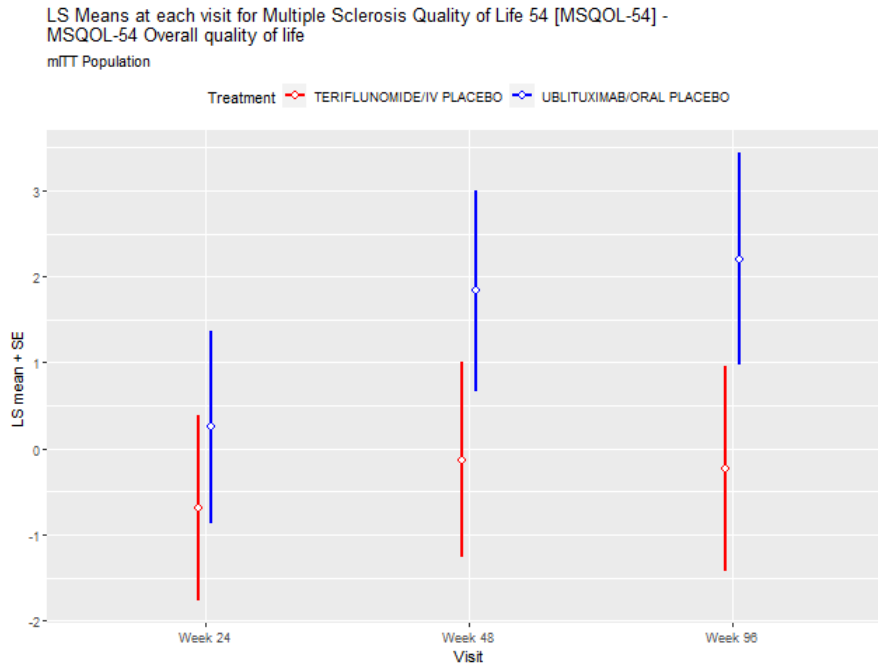


Abbildung 153: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Lebensqualität)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

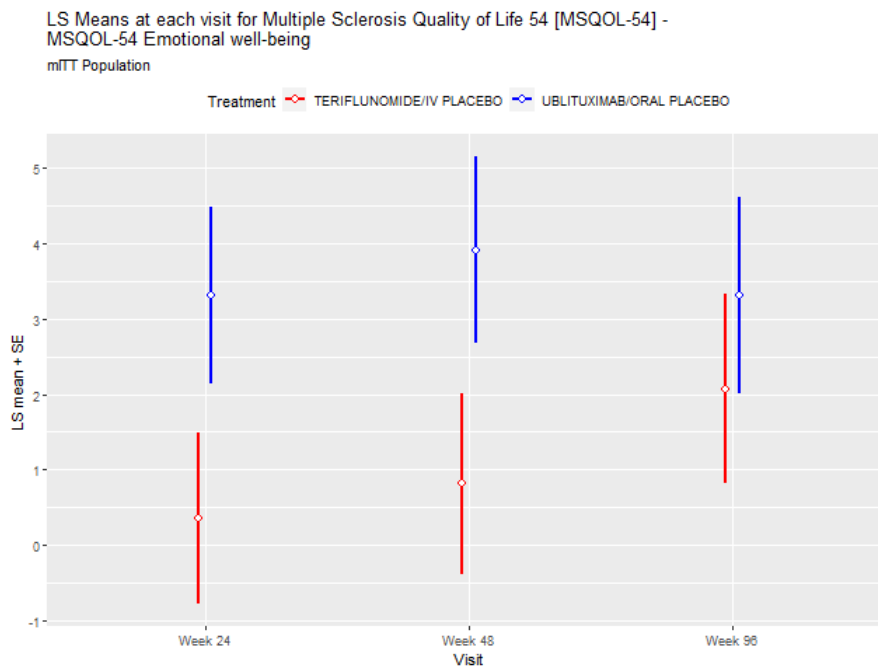


Abbildung 154: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionales Wohlbefinden)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

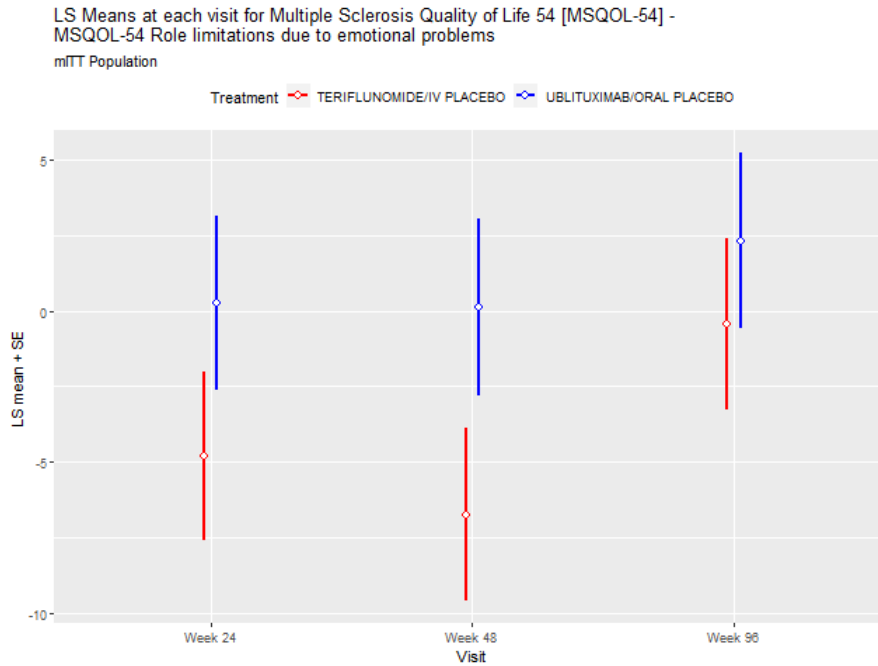


Abbildung 155: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rolleneinschränkung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

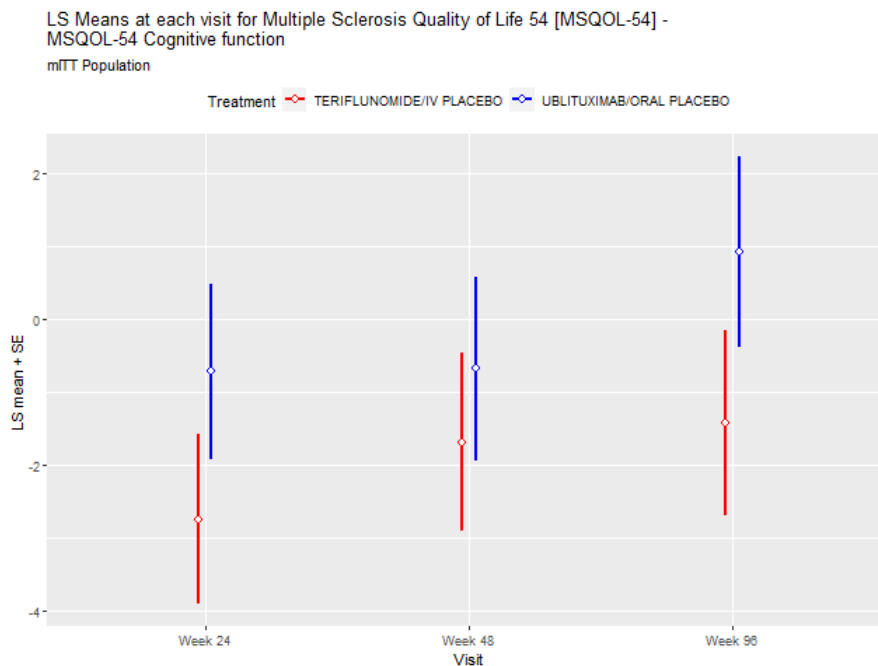


Abbildung 156: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Kognitive Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

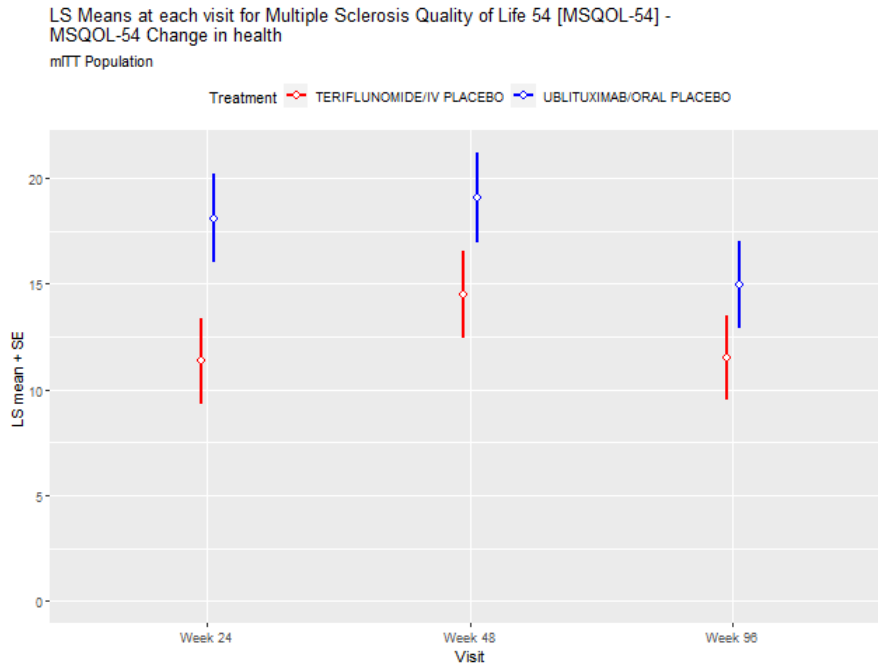


Abbildung 157: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Veränderung des Gesundheitszustands)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

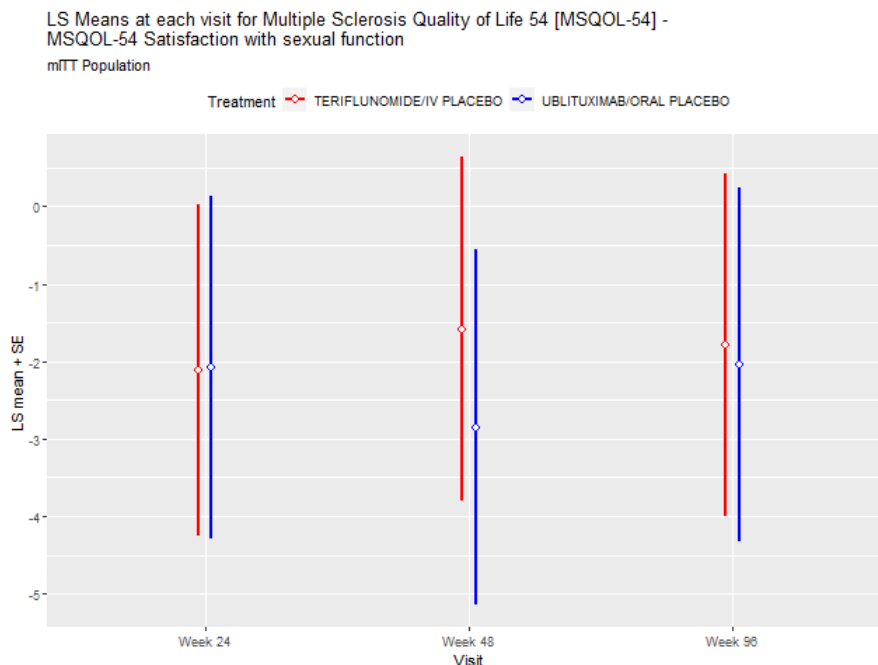


Abbildung 158: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

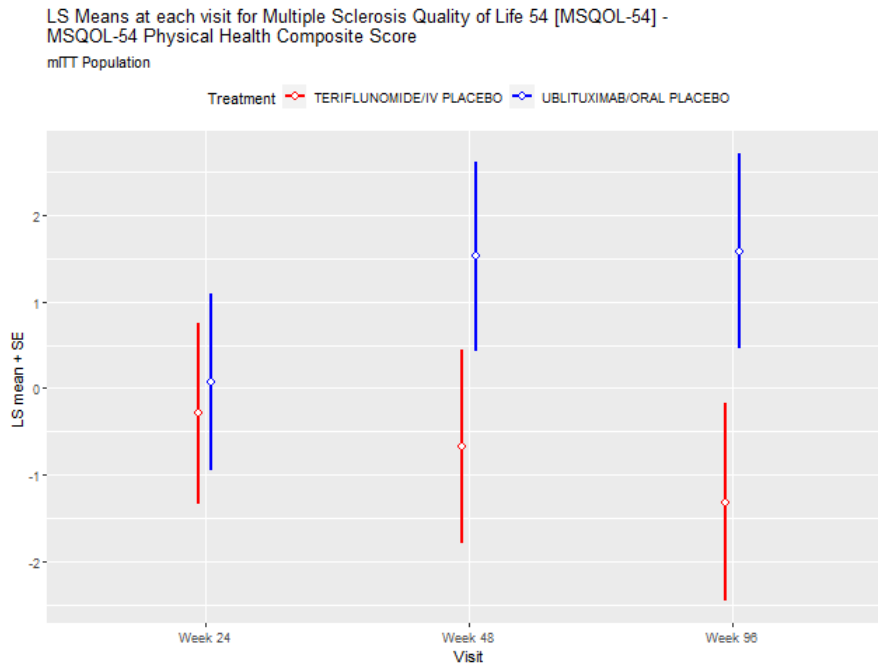


Abbildung 159: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores PHCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

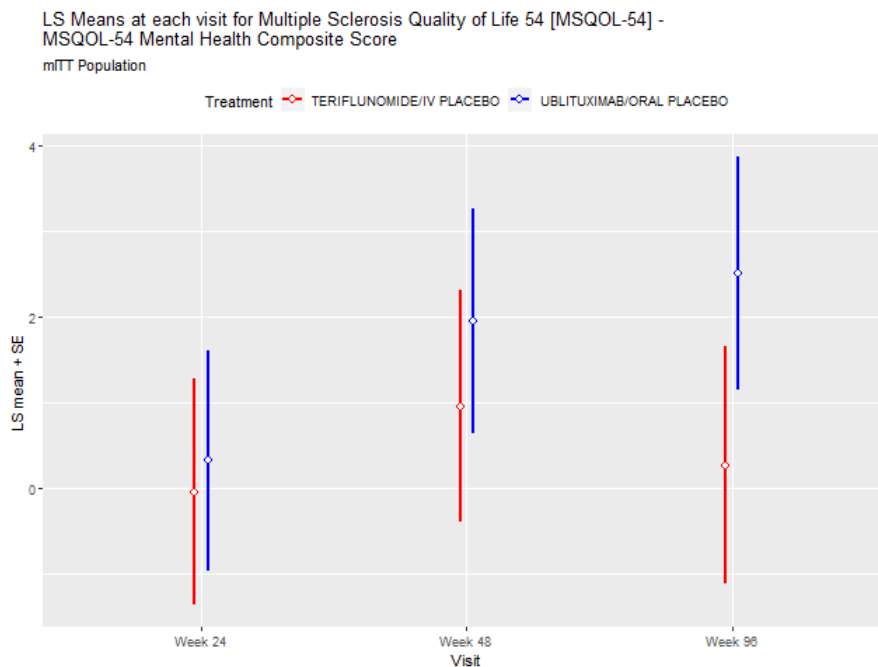


Abbildung 160: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores MHCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

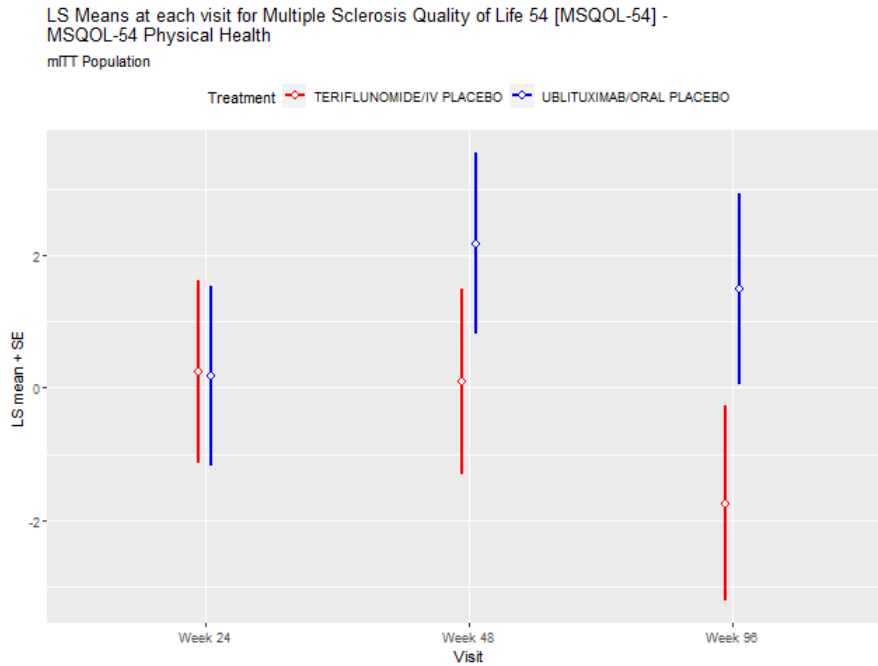


Abbildung 161: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Gesundheit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

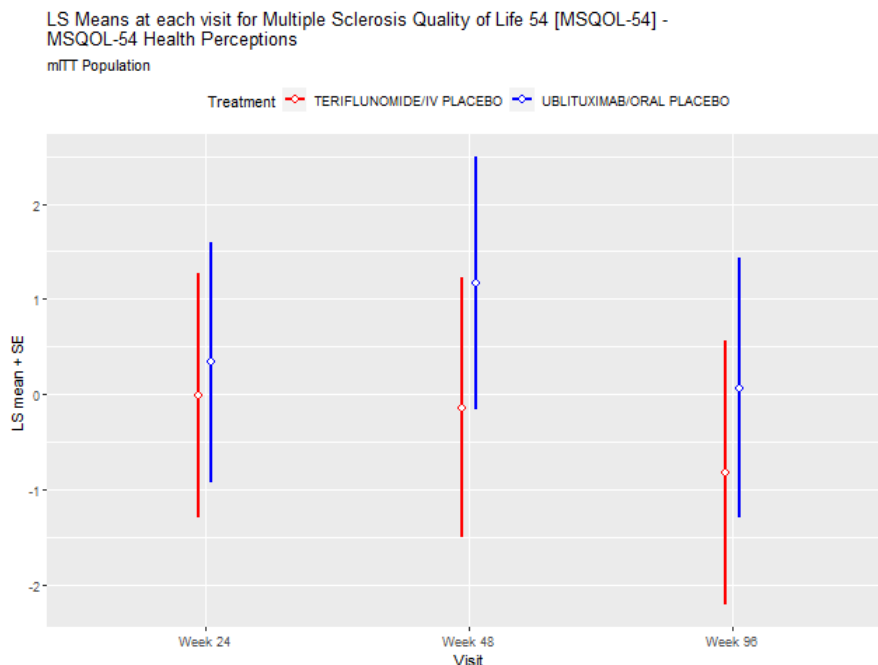


Abbildung 162: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

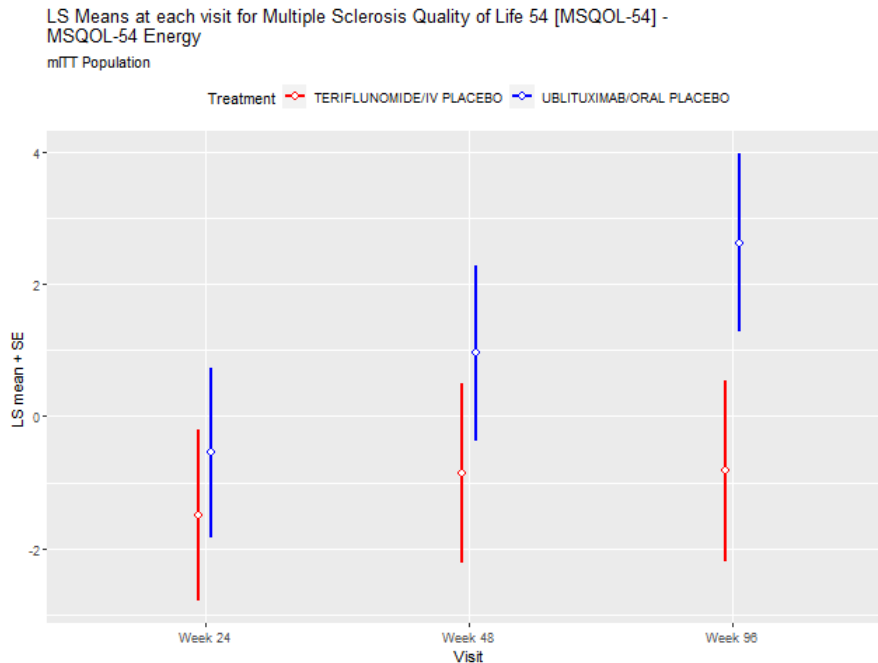


Abbildung 163: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Energie)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

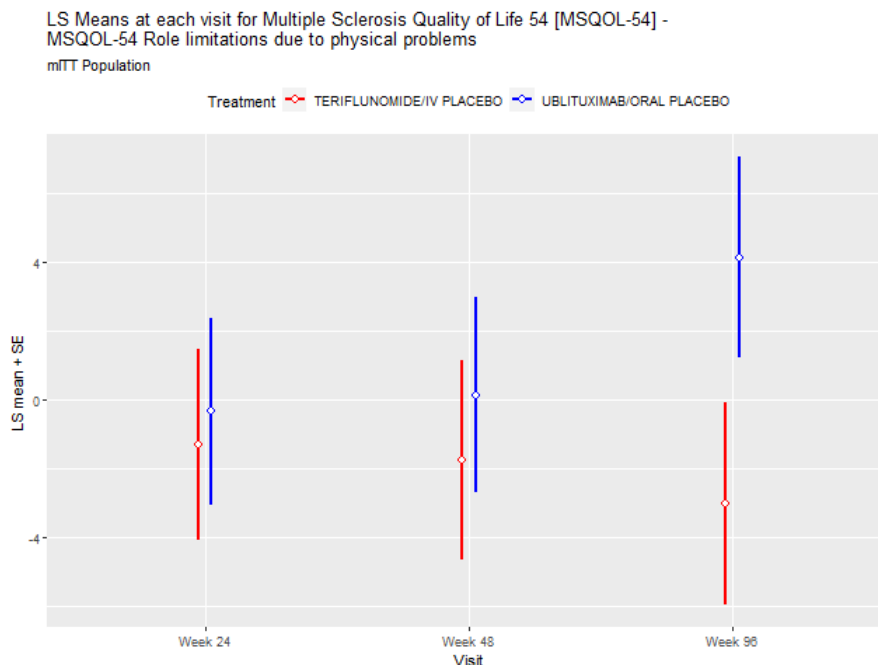


Abbildung 164: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rolleneinschränkung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

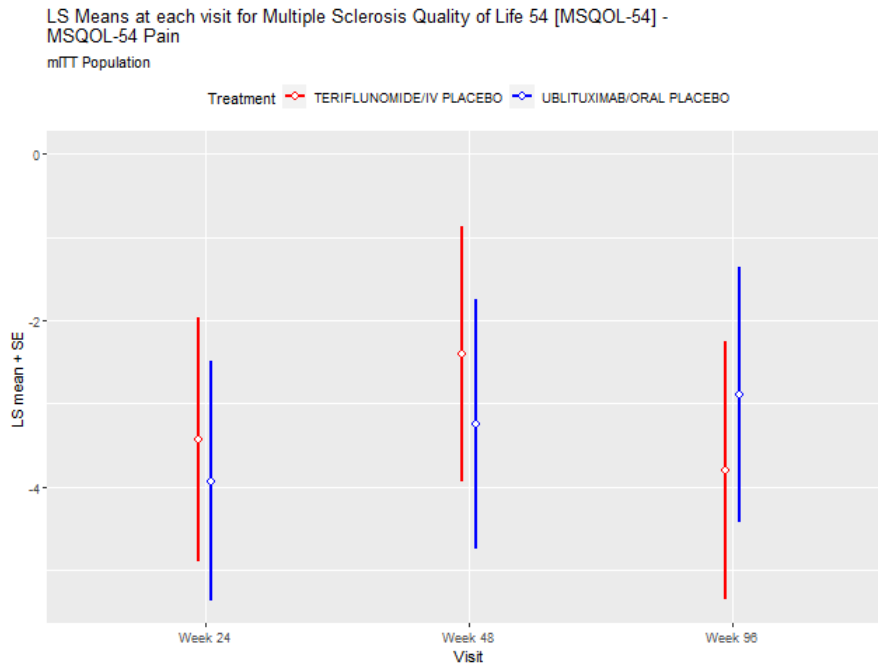


Abbildung 165: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Schmerzen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

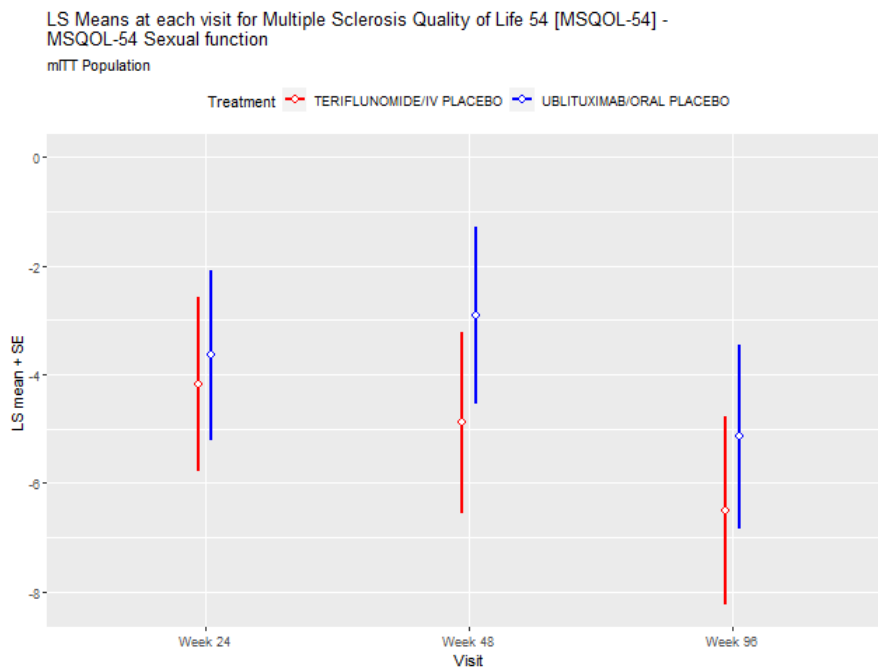


Abbildung 166: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Sexuelle Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

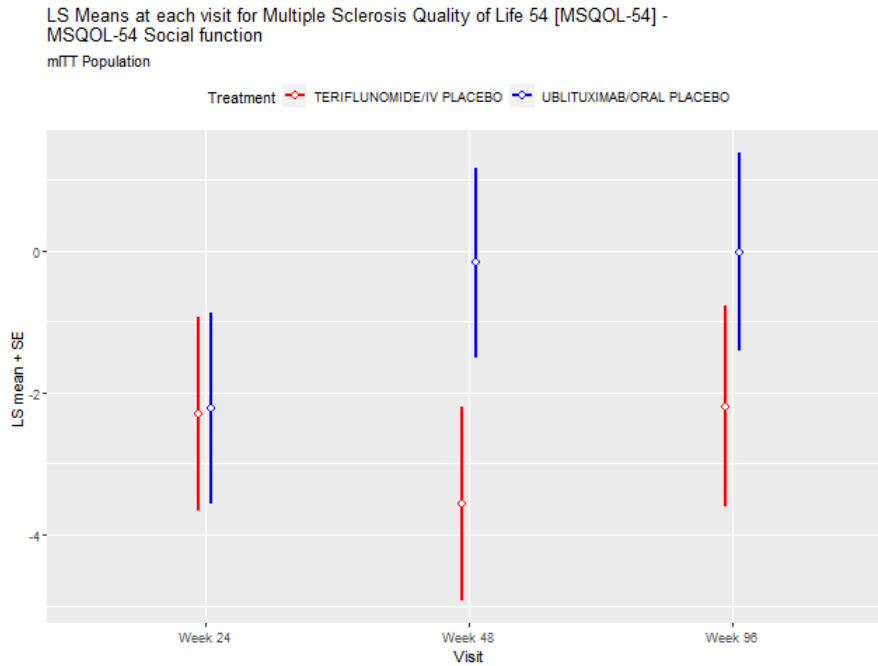


Abbildung 167: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

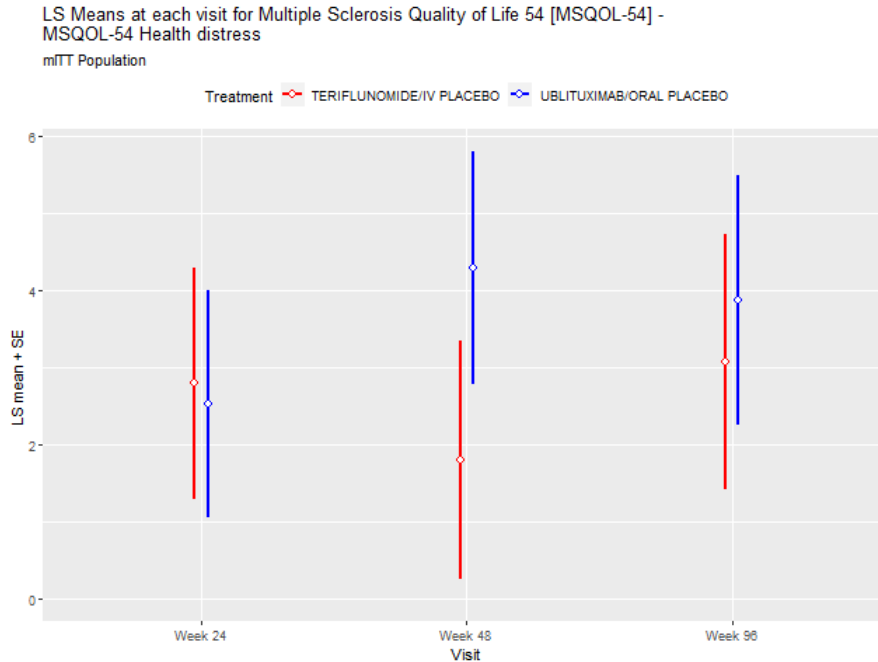


Abbildung 168: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitliche Belastung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

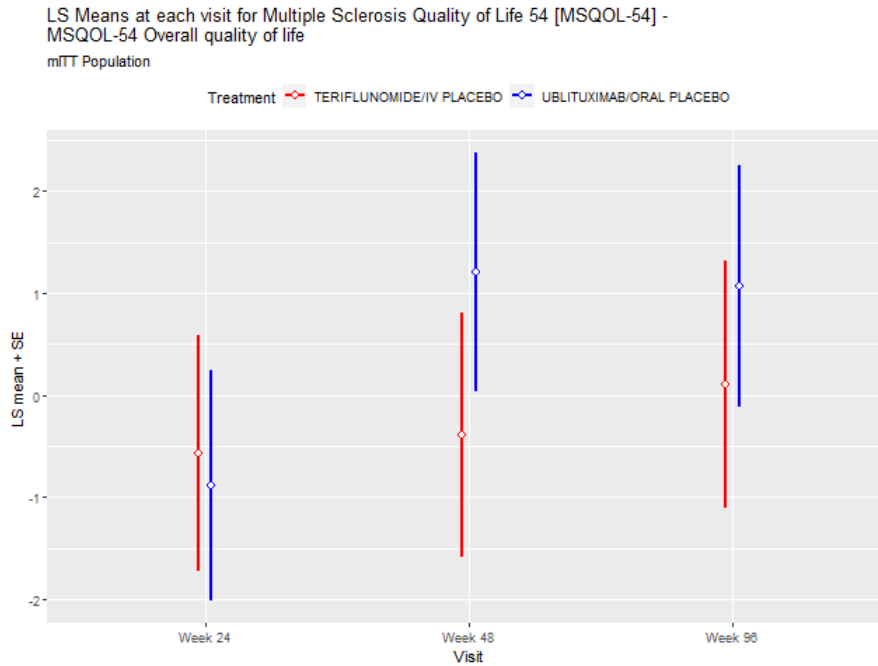


Abbildung 169: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Lebensqualität)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

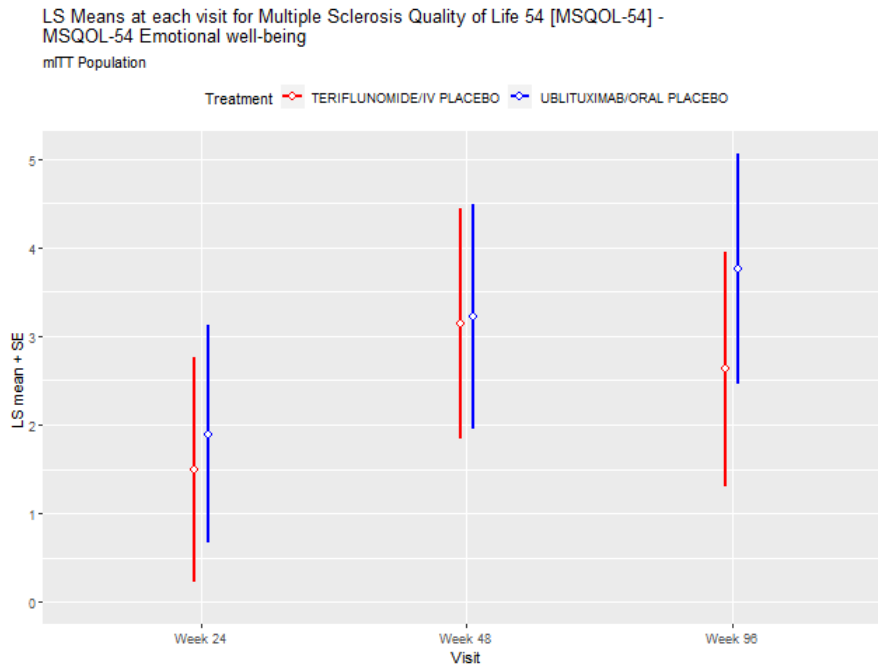


Abbildung 170: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionales Wohlbefinden)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

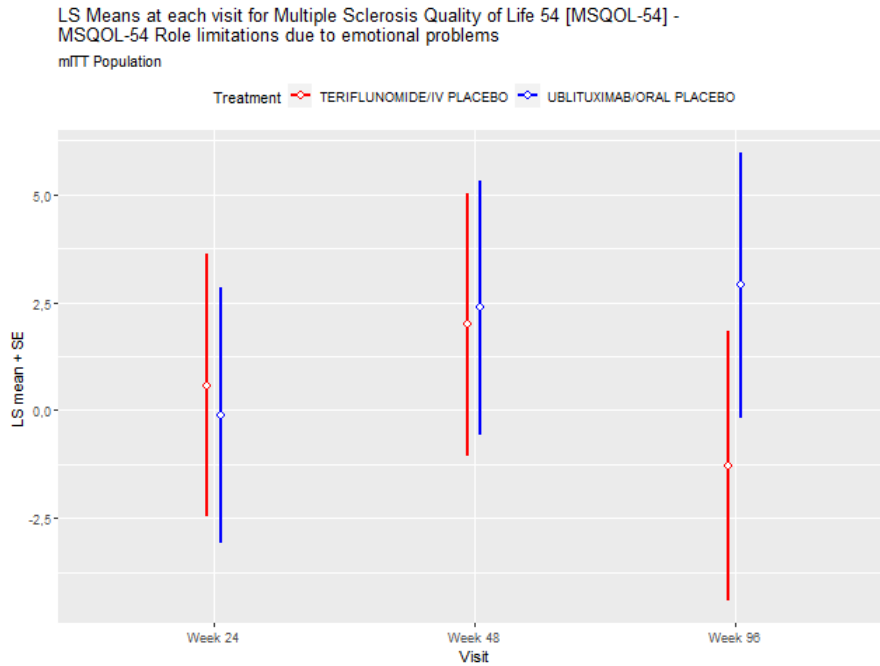


Abbildung 171: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rolleneinschränkung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

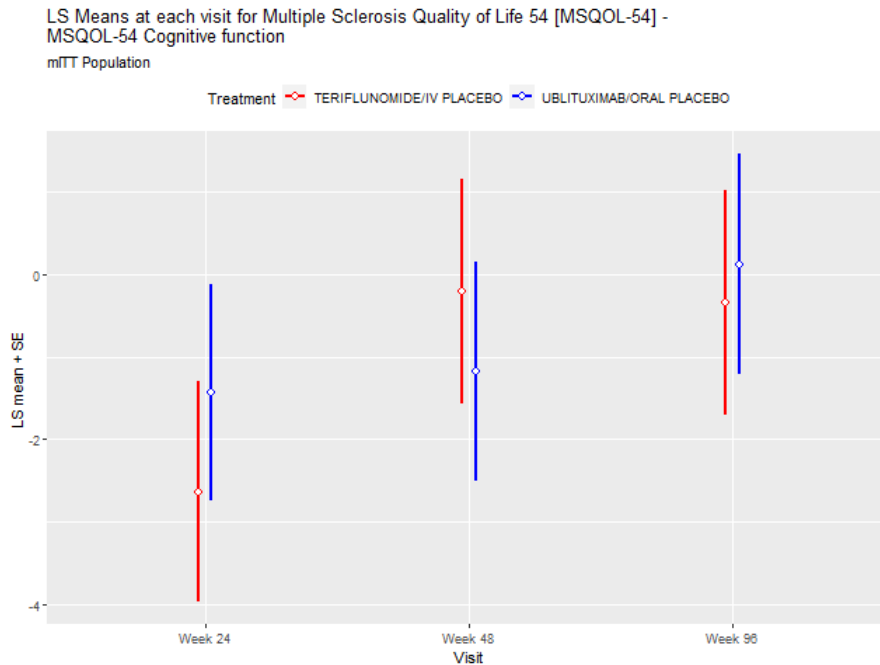


Abbildung 172: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Kognitive Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

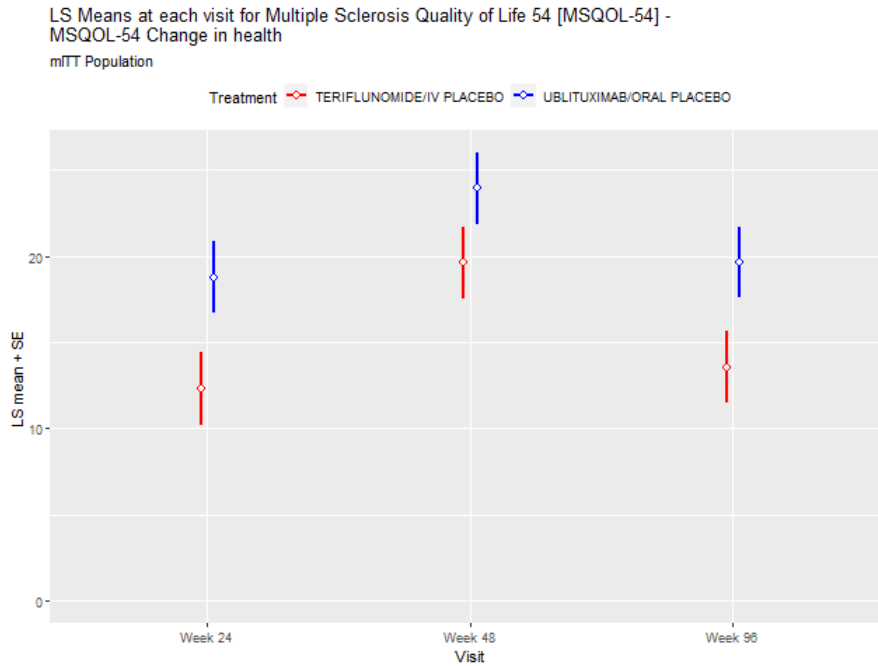


Abbildung 173: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Veränderung des Gesundheitszustands)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

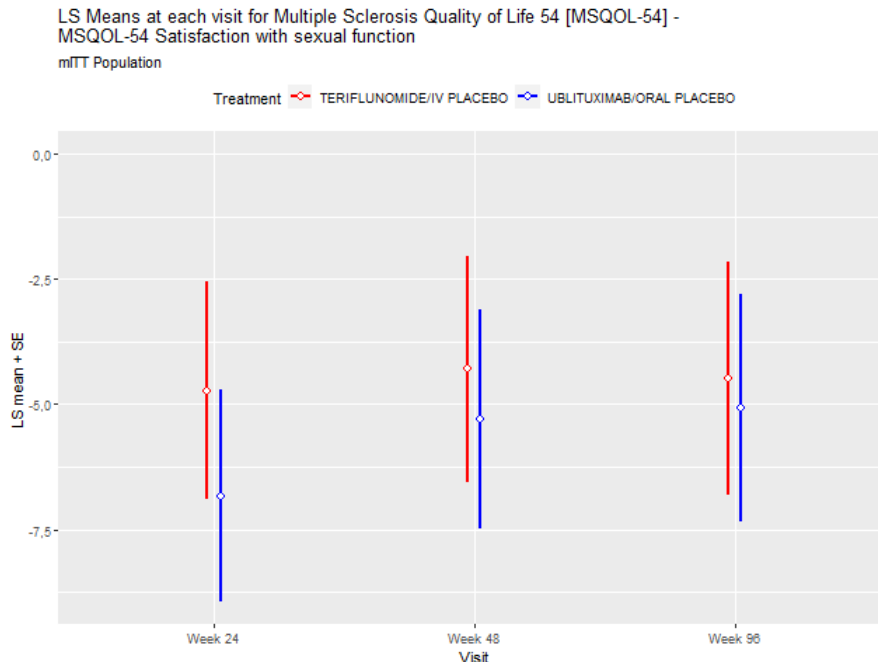


Abbildung 174: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

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

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I	N = 271	N = 274			
PHCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	263	264			
Studienbeginn, MW (SD)	60,345 (18,228)	63,305 (19,428)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,213 [-0,041; 4,466]	-0,034 [-2,208; 2,141]	2,246 [-0,162; 4,654]	0,067	0,080 [-0,091; 0,252]
MHCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	272			
Studienbeginn, MW (SD)	62,594 (19,801)	64,815 (20,649)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,308 [0,774; 5,842]	1,002 [-1,459; 3,463]	2,306 [-0,395; 5,007]	0,094	0,072 [-0,097; 0,242]
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	64,869 (25,702)	70,348 (25,902)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,625 [-0,371; 5,621]	-1,124 [-3,985; 1,737]	3,749 [0,652; 6,847]	0,018	0,102 [-0,066; 0,272]
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	268	273			
Studienbeginn, MW (SD)	49,086 (17,816)	51,007 (19,773)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,286 [-1,202; 3,774]	-0,020 [-2,434; 2,394]	1,306 [-1,345; 3,956]	0,334	0,042 [-0,127; 0,211]
Energie (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	49,378 (19,393)	53,044 (21,467)			

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,600 [-1,075; 4,274]	1,101 [-1,458; 3,660]	0,499 [-2,331; 3,328]	0,729	0,015 [-0,154; 0,184]
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	48,689 (41,846)	51,099 (41,554)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,452 [-2,138; 9,043]	-0,197 [-5,620; 5,227]	3,649 [-2,338; 9,637]	0,232	0,052 [-0,117; 0,221]
Schmerzen (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	73,552 (22,647)	76,319 (24,096)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-2,329 [-5,410; 0,752]	-2,887 [-5,857; 0,083]	0,559 [-2,690; 3,807]	0,736	0,015 [-0,154; 0,184]
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	263	265			
Studienbeginn, MW (SD)	78,396 (24,967)	78,945 (26,295)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-2,966 [-6,467; 0,535]	-3,408 [-6,817; 0,002]	0,442 [-3,273; 4,157]	0,815	0,010 [-0,161; 0,181]
Soziale Funktion (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	70,786 (20,760)	73,474 (21,714)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,422 [-2,392; 3,235]	0,074 [-2,643; 2,791]	0,348 [-2,640; 3,336]	0,819	0,010 [-0,159; 0,179]
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	272			
Studienbeginn, MW (SD)	57,266 (25,606)	61,710 (26,087)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	5,039 [1,840; 8,238]	1,472 [-1,616; 4,561]	3,567 [0,123; 7,011]	0,042	0,088 [-0,081; 0,257]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	61,560 (18,077)	64,921 (17,538)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,201 [-0,218; 4,620]	-0,237 [-2,577; 2,103]	2,438 [-0,161; 5,037]	0,066	0,079 [-0,089; 0,249]
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	61,498 (18,598)	64,440 (18,941)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,313 [0,766; 5,859]	2,072 [-0,401; 4,546]	1,241 [-1,518; 3,999]	0,377	0,038 [-0,131; 0,207]
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	61,298 (41,689)	60,562 (42,532)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,321 [-3,370; 8,013]	-0,442 [-5,986; 5,102]	2,763 [-3,207; 8,733]	0,364	0,039 [-0,130; 0,208]
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	272			
Studienbeginn, MW (SD)	72,996 (21,704)	75,478 (22,634)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,917 [-1,654; 3,487]	-1,420 [-3,908; 1,068]	2,337 [-0,417; 5,091]	0,096	0,072 [-0,097; 0,242]
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	40,918 (26,803)	40,934 (24,494)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	14,986 [10,917; 19,054]	11,503 [7,556; 15,450]	3,483 [-0,664; 7,631]	0,100	0,071 [-0,098; 0,241]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	261	265			
Studienbeginn, MW (SD)	63,314 (30,500)	66,132 (30,951)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-2,041 [-6,532; 2,451]	-1,793 [-6,134; 2,549]	-0,248 [-4,971; 4,475]	0,918	-0,004 [-0,176; 0,167]
ULTIMATE II					
	N = 272	N = 272			
PHCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	262	261			
Studienbeginn, MW (SD)	62,829 (17,786)	63,824 (17,890)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,578 [-0,630; 3,787]	-1,313 [-3,561; 0,935]	2,891 [0,551; 5,232]	0,016	0,106 [-0,065; 0,279]
MHCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	63,732 (19,059)	65,813 (19,230)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,507 [-0,147; 5,161]	0,269 [-2,448; 2,986]	2,238 [-0,534; 5,010]	0,113	0,068 [-0,100; 0,238]
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	71,205 (26,044)	70,112 (25,984)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,489 [-1,342; 4,321]	-1,749 [-4,640; 1,142]	3,238 [0,289; 6,187]	0,031	0,093 [-0,076; 0,262]
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	50,901 (18,505)	51,468 (18,797)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,062 [-2,618; 2,741]	-0,827 [-3,560; 1,905]	0,889 [-1,946; 3,724]	0,538	0,027 [-0,142; 0,196]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Energie (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	50,831 (19,867)	51,941 (21,013)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,627 [-0,024; 5,279]	-0,828 [-3,524; 1,868]	3,455 [0,700; 6,210]	0,014	0,106 [-0,062; 0,276]
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	48,805 (41,098)	53,346 (40,782)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	4,155 [-1,554; 9,863]	-3,016 [-8,822; 2,791]	7,170 [1,066; 13,275]	0,021	0,099 [-0,069; 0,269]
Schmerzen (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	74,920 (22,168)	76,828 (23,848)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-2,891 [-5,891; 0,109]	-3,801 [-6,846; -0,756]	0,910 [-2,211; 4,032]	0,567	0,025 [-0,144; 0,194]
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	262	261			
Studienbeginn, MW (SD)	80,793 (23,011)	80,347 (24,410)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-5,145 [-8,480; -1,810]	-6,521 [-9,923; -3,118]	1,376 [-2,181; 4,932]	0,448	0,033 [-0,138; 0,205]
Soziale Funktion (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	74,494 (20,762)	75,511 (20,414)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-0,021 [-2,745; 2,704]	-2,197 [-4,970; 0,576]	2,176 [-0,681; 5,034]	0,135	0,064 [-0,104; 0,234]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	61,379 (22,477)	61,580 (24,388)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,880 [0,711; 7,049]	3,076 [-0,159; 6,312]	0,803 [-2,604; 4,211]	0,644	0,020 [-0,149; 0,189]
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	63,788 (16,556)	64,926 (18,011)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,071 [-1,253; 3,394]	0,107 [-2,263; 2,476]	0,964 [-1,448; 3,376]	0,433	0,034 [-0,135; 0,203]
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	62,449 (18,710)	63,658 (19,579)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,754 [1,205; 6,302]	2,627 [0,018; 5,236]	1,127 [-1,564; 3,817]	0,411	0,035 [-0,133; 0,204]
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	61,397 (40,910)	66,915 (38,847)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,893 [-3,118; 8,905]	-1,291 [-7,438; 4,855]	4,185 [-2,265; 10,635]	0,203	0,055 [-0,114; 0,224]
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	72,077 (20,334)	73,234 (20,995)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,122 [-2,504; 2,748]	-0,337 [-3,012; 2,338]	0,459 [-2,235; 3,153]	0,738	0,014 [-0,154; 0,183]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	268			
Studienbeginn, MW (SD)	37,132 (23,622)	38,433 (24,510)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	19,612 [15,622; 23,603]	13,560 [9,504; 17,617]	6,052 [1,994; 10,110]	0,004	0,126 [-0,042; 0,296]
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	262	261			
Studienbeginn, MW (SD)	69,370 (28,773)	66,954 (30,578)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-5,065 [-9,514; -0,617]	-4,481 [-9,039; 0,078]	-0,585 [-5,394; 4,224]	0,811	-0,010 [-0,182; 0,161]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.					

MSQoL-54 - Ergebnisse der gepoolten Analyse

Title: Standardized Mean Difference:- MSQOL-54 Physical Health Composite Score

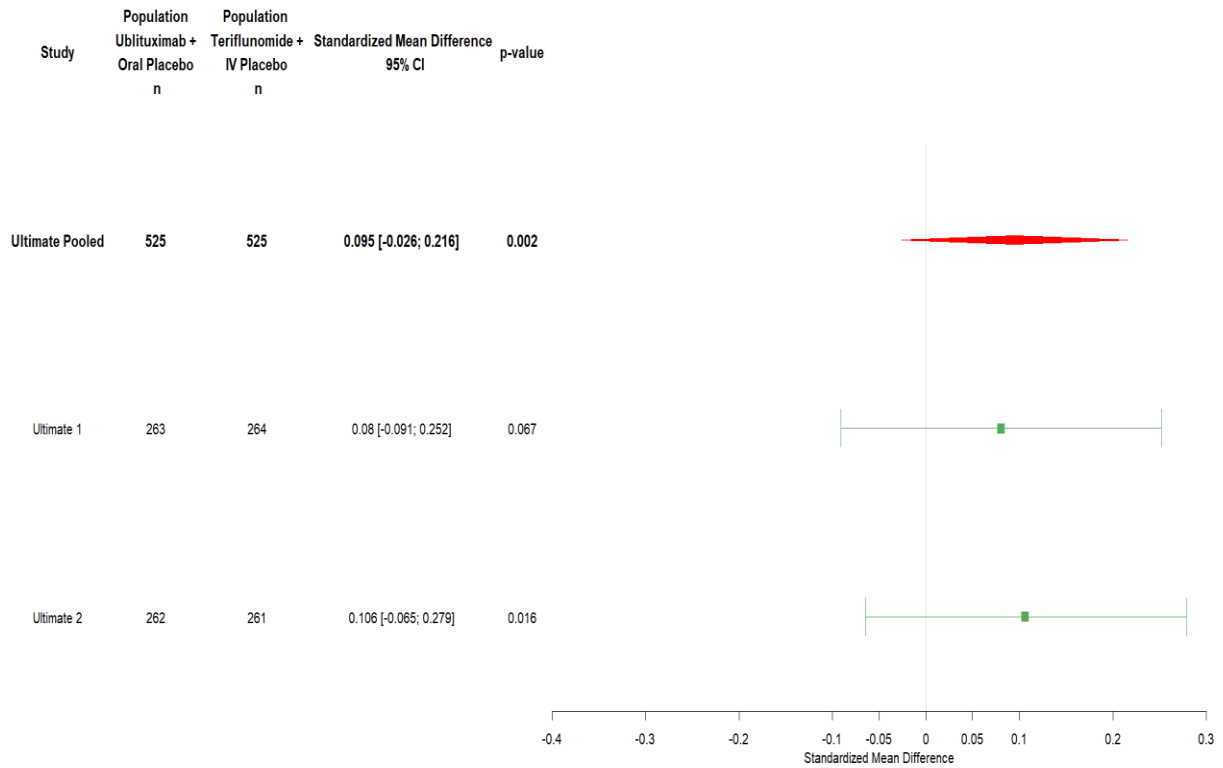


Abbildung 175: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (PHCS)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

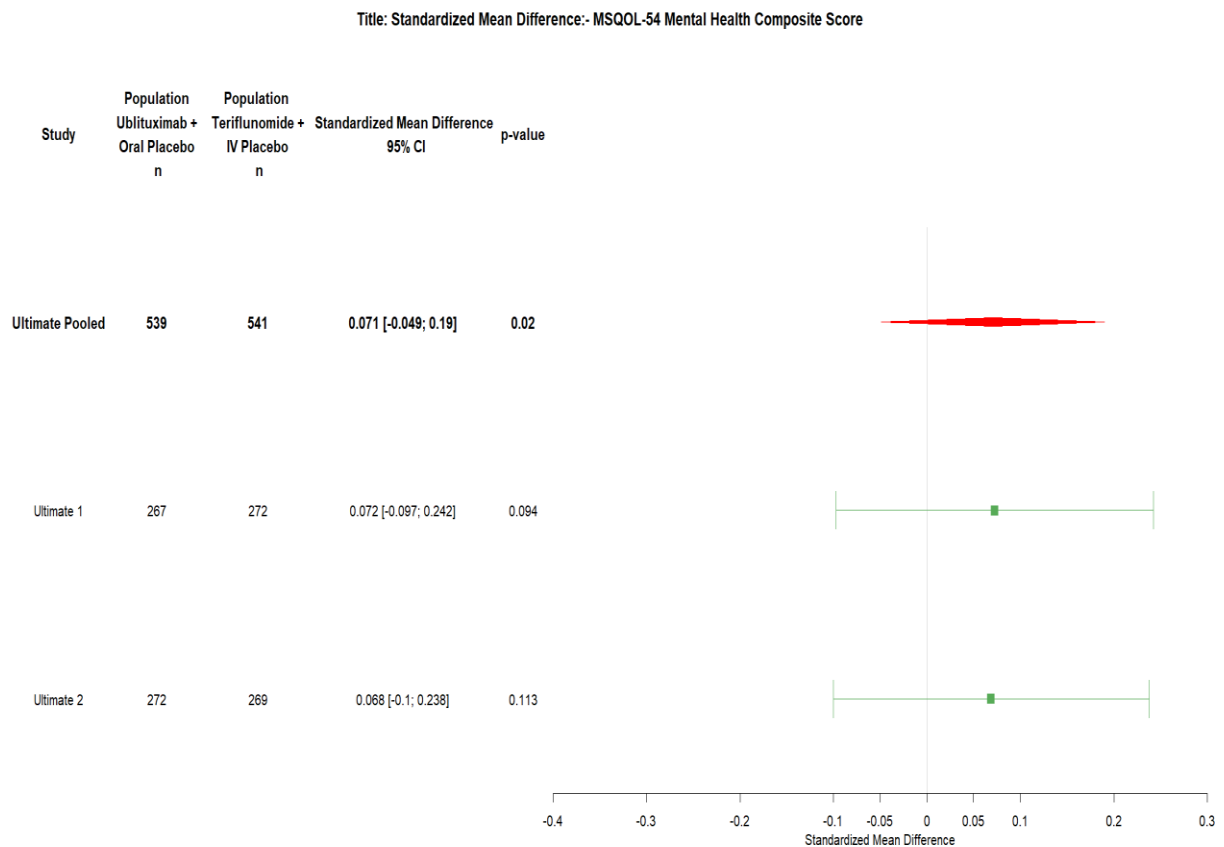


Abbildung 176: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (MHCS)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

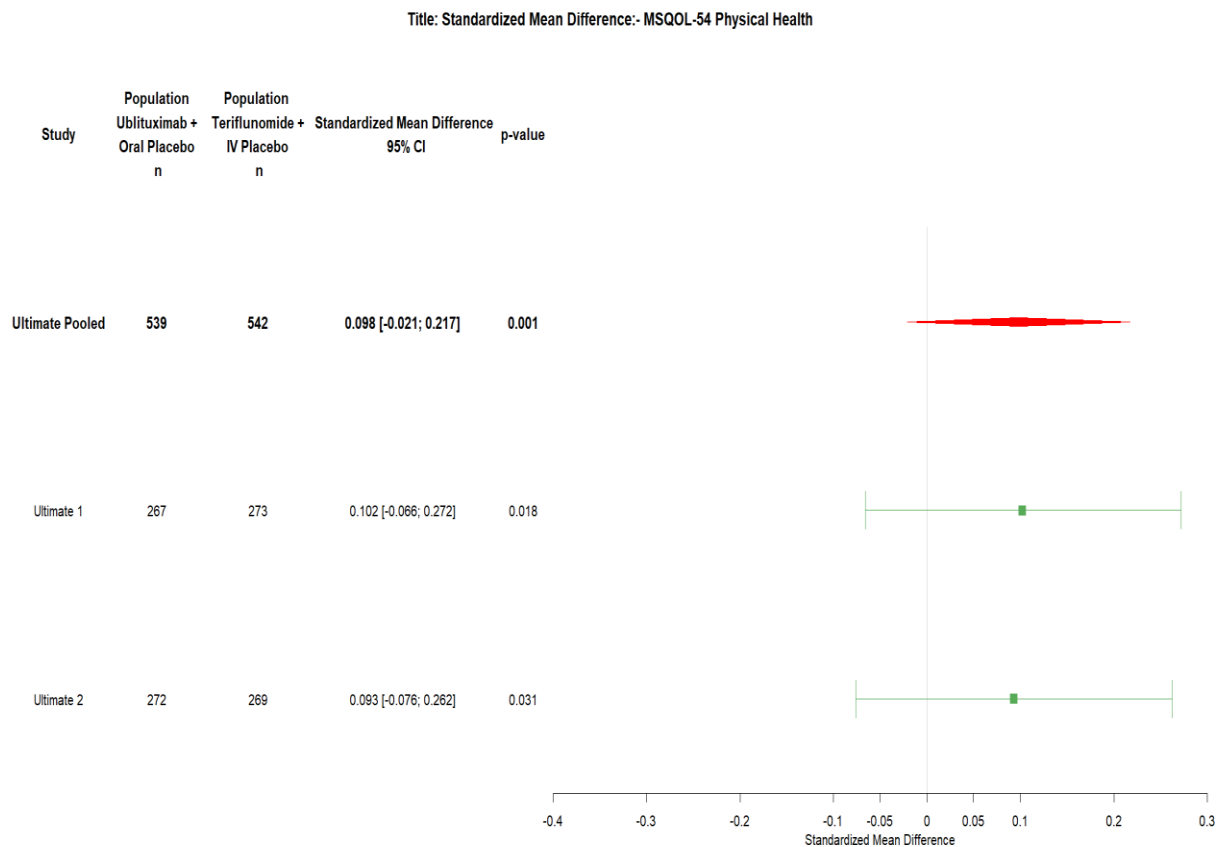


Abbildung 177: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Physische Gesundheit)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

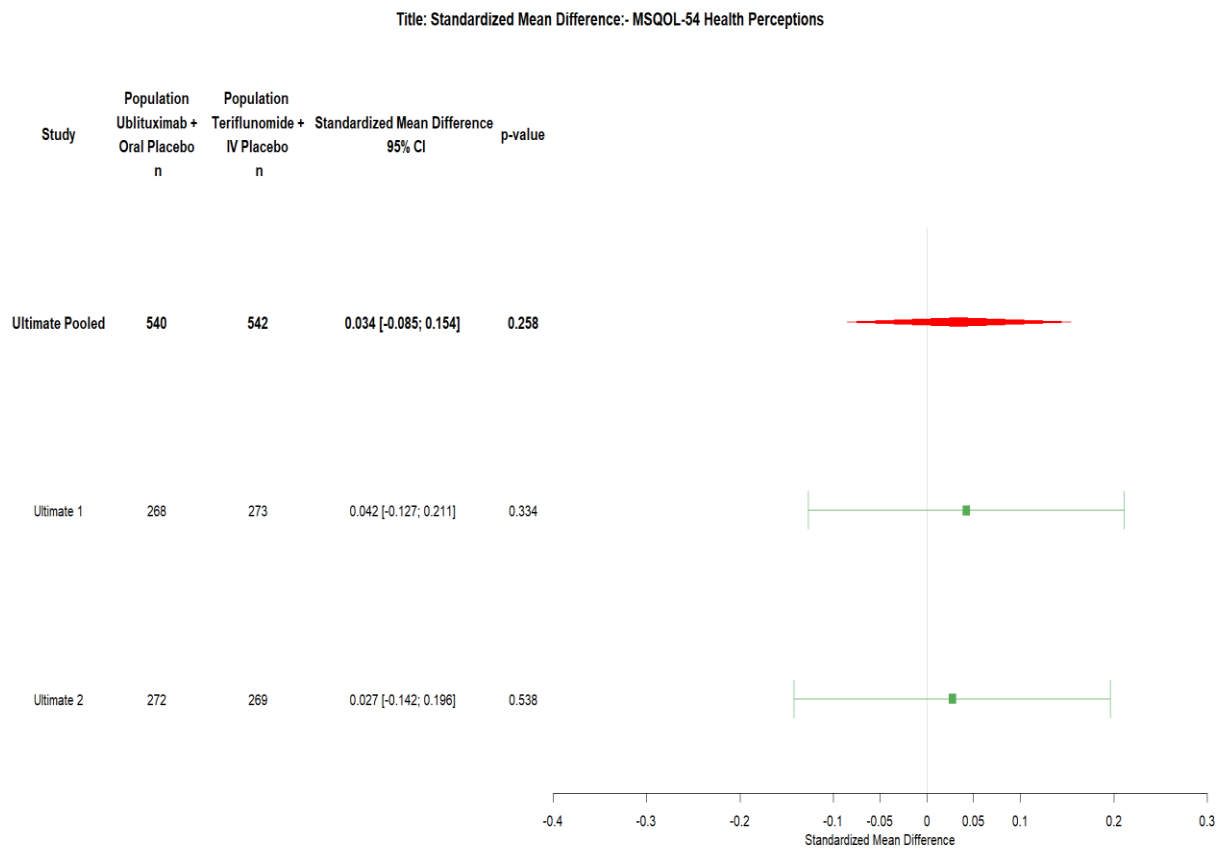


Abbildung 178: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

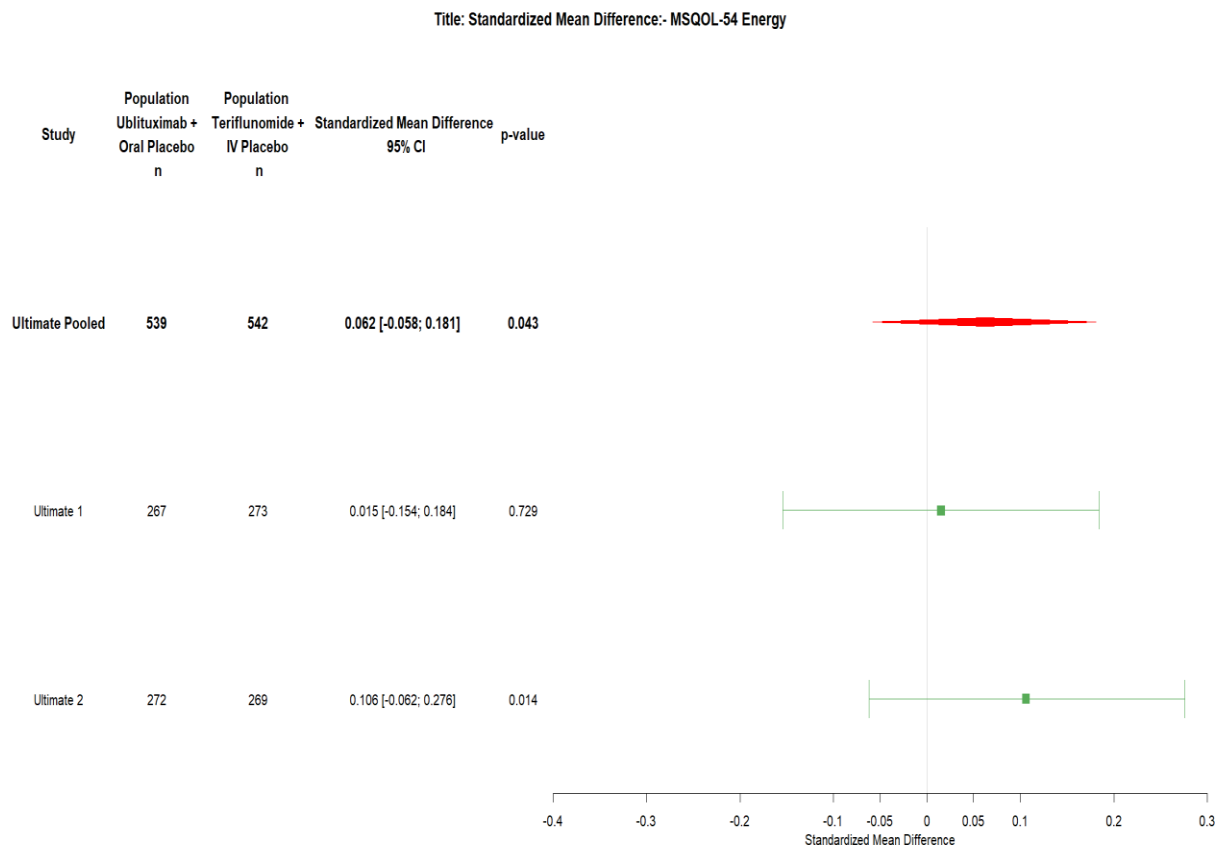


Abbildung 179: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Energie)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

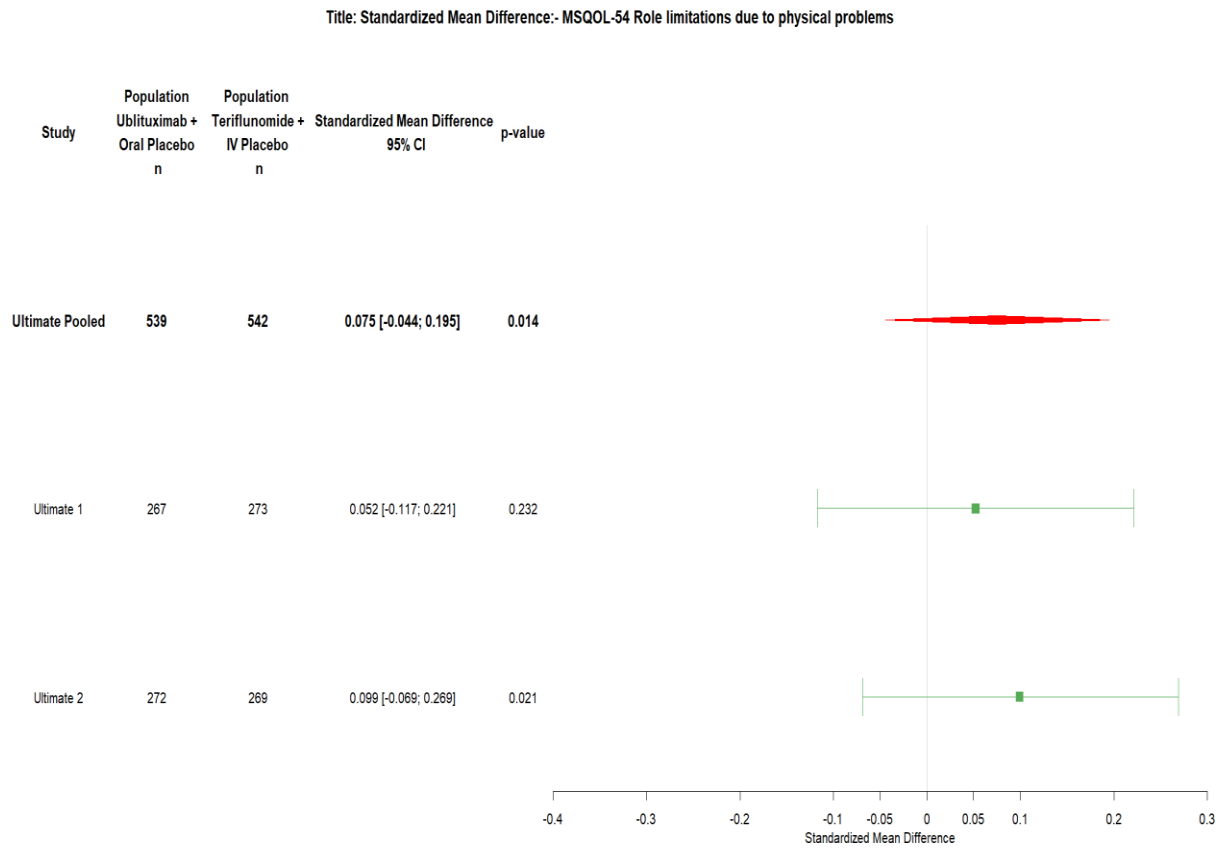


Abbildung 180: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Physische Rolleneinschränkungen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

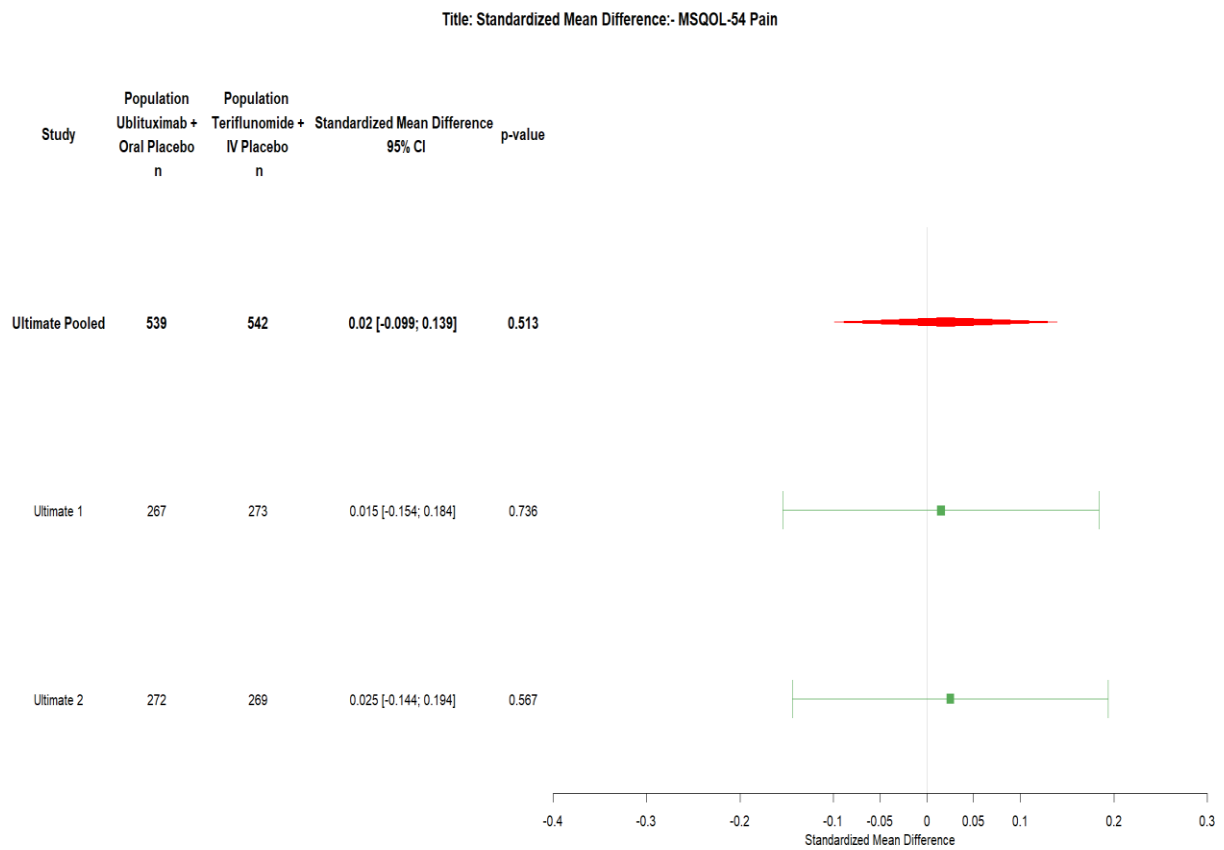


Abbildung 181: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Schmerzen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

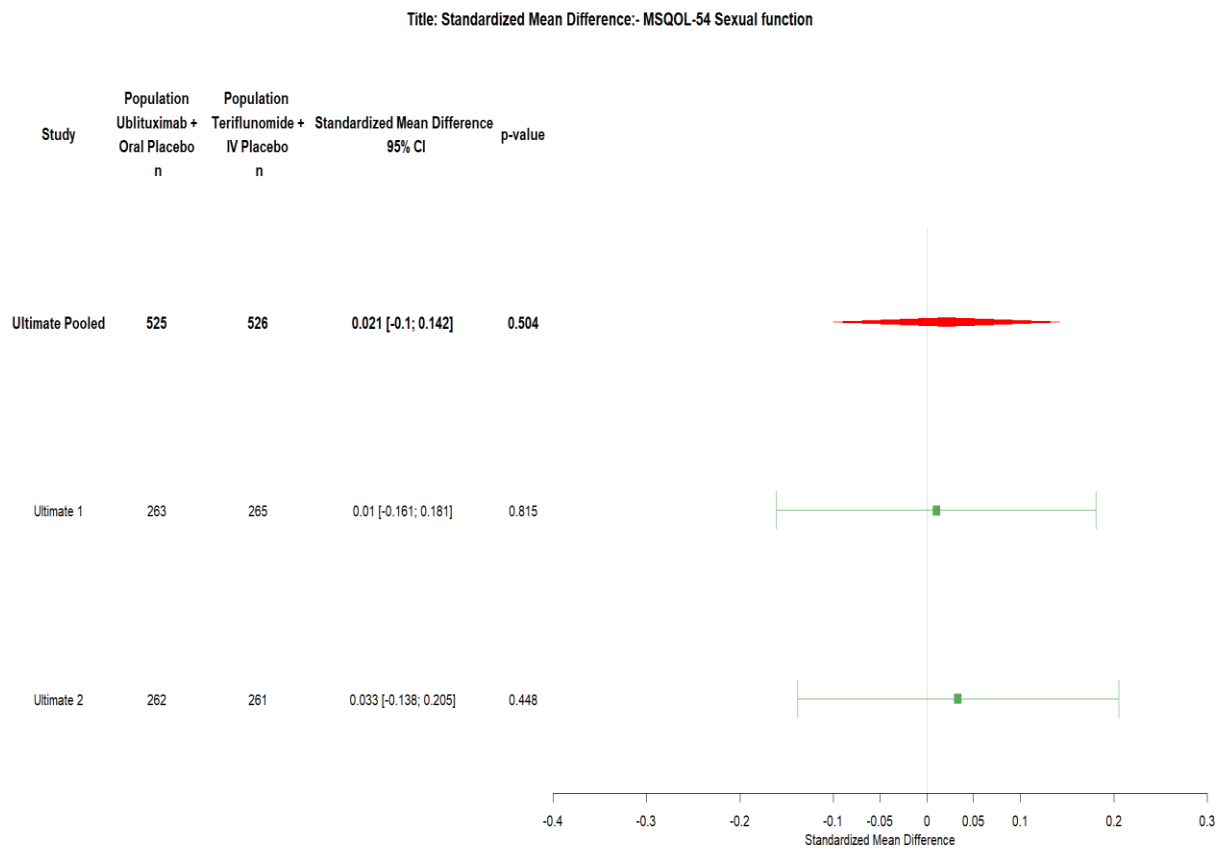


Abbildung 182: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Sexuelle Funktion)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

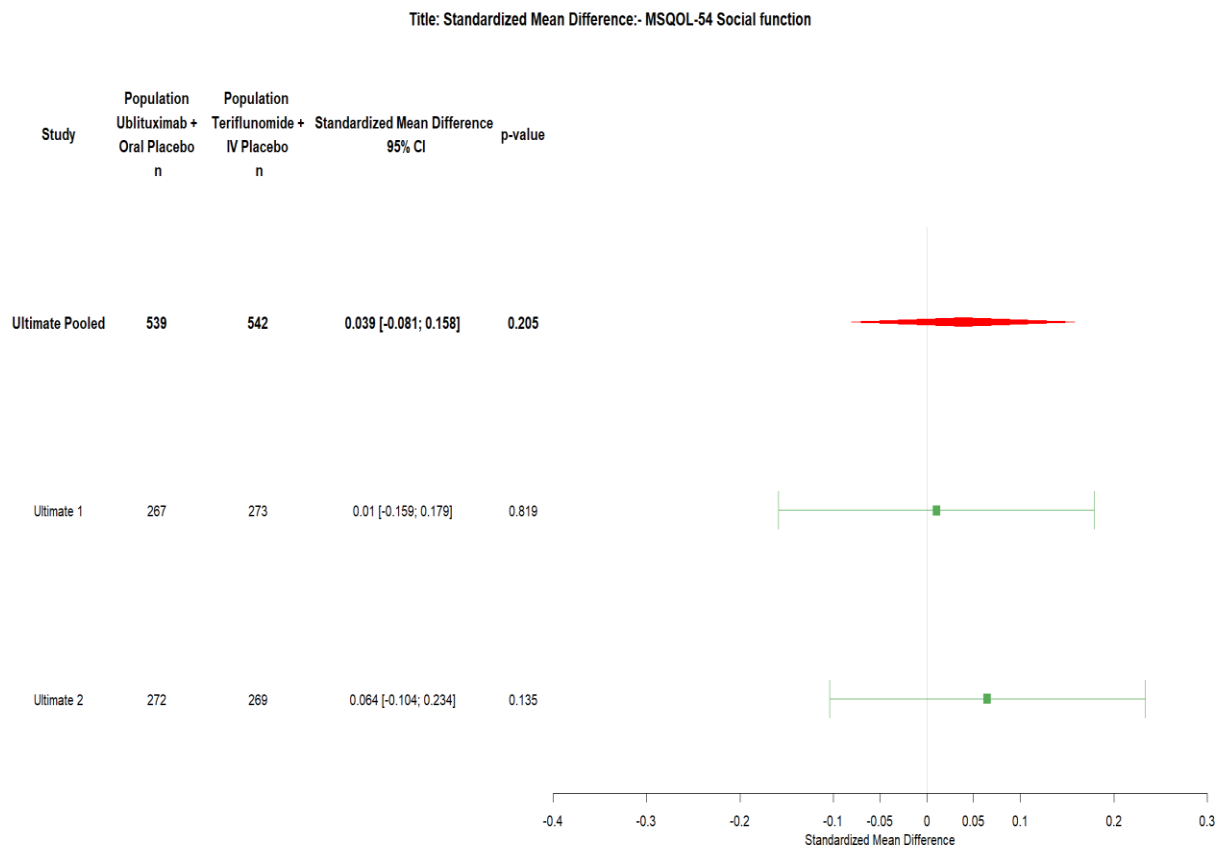


Abbildung 183: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Soziale Funktion)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

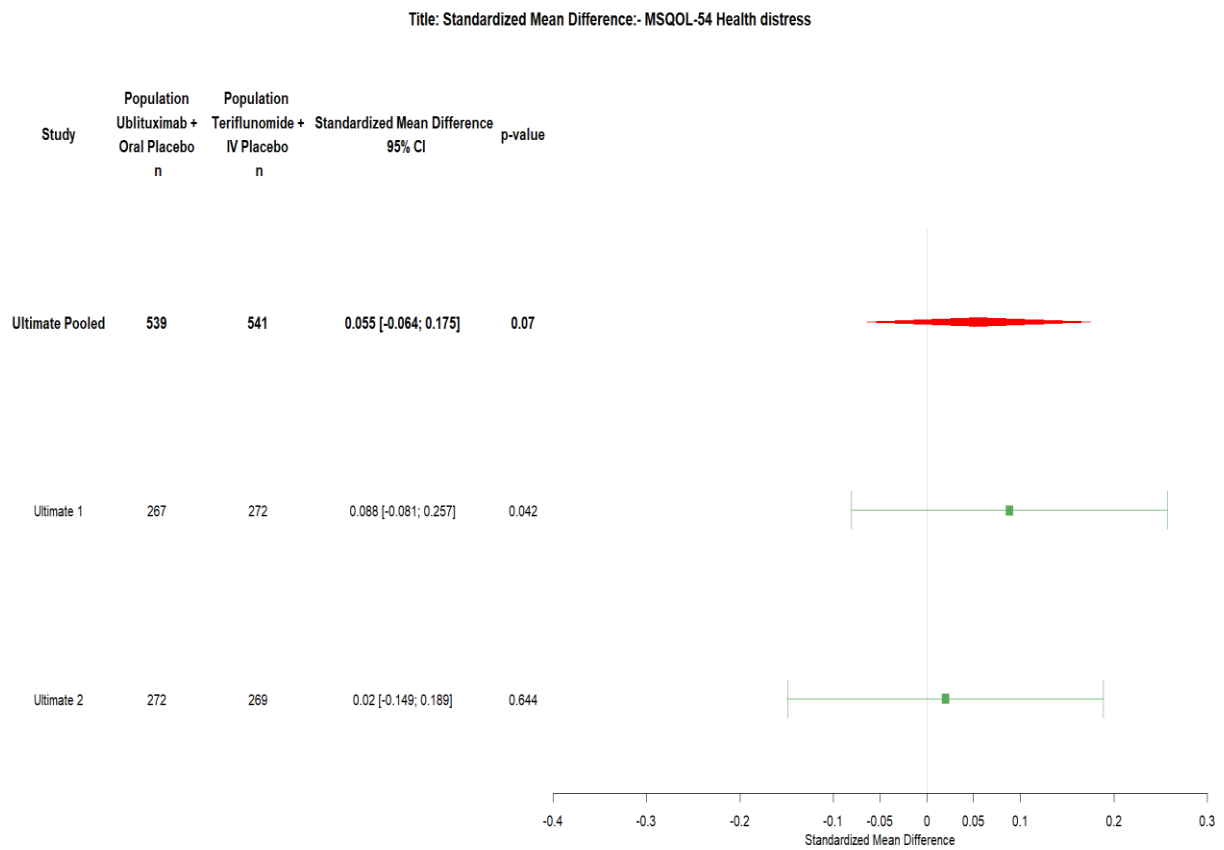


Abbildung 184: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Gesundheitliche Belastung)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

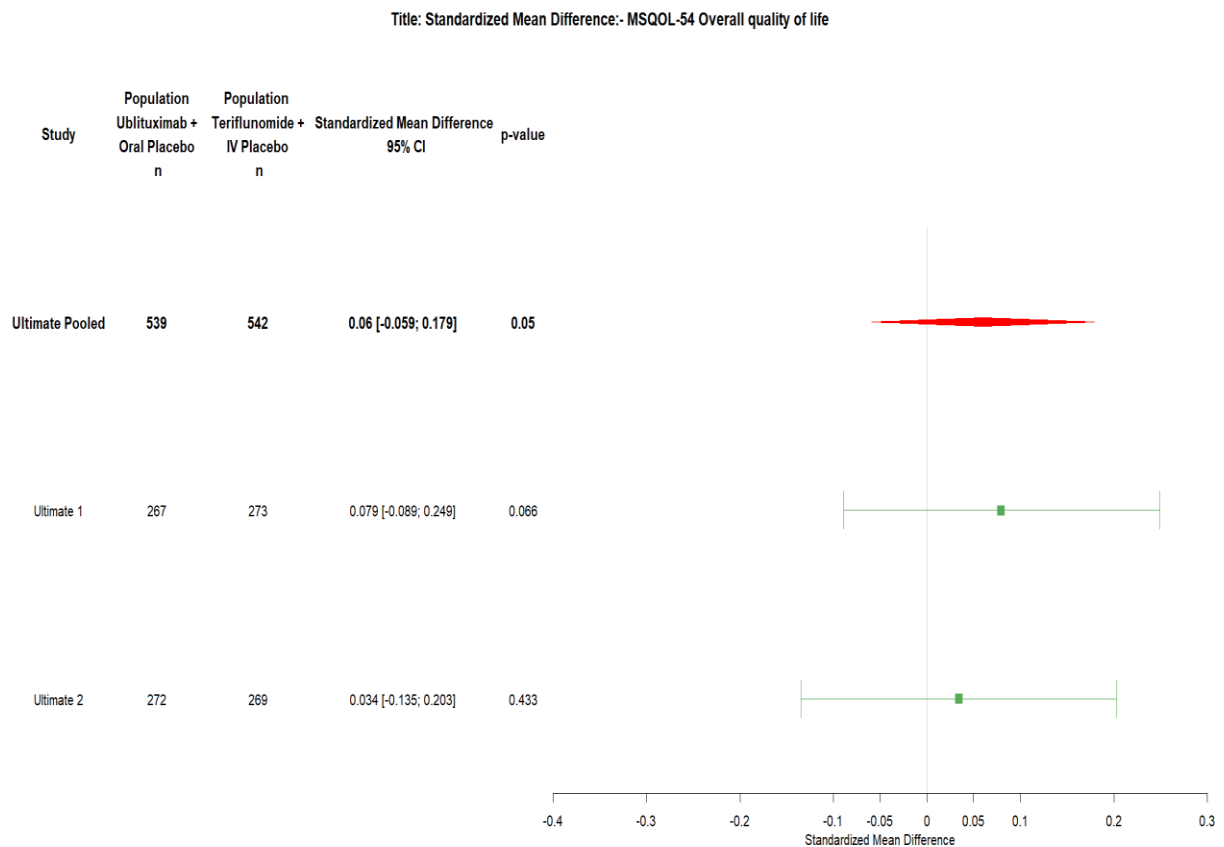


Abbildung 185: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Allgemeine Lebensqualität)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

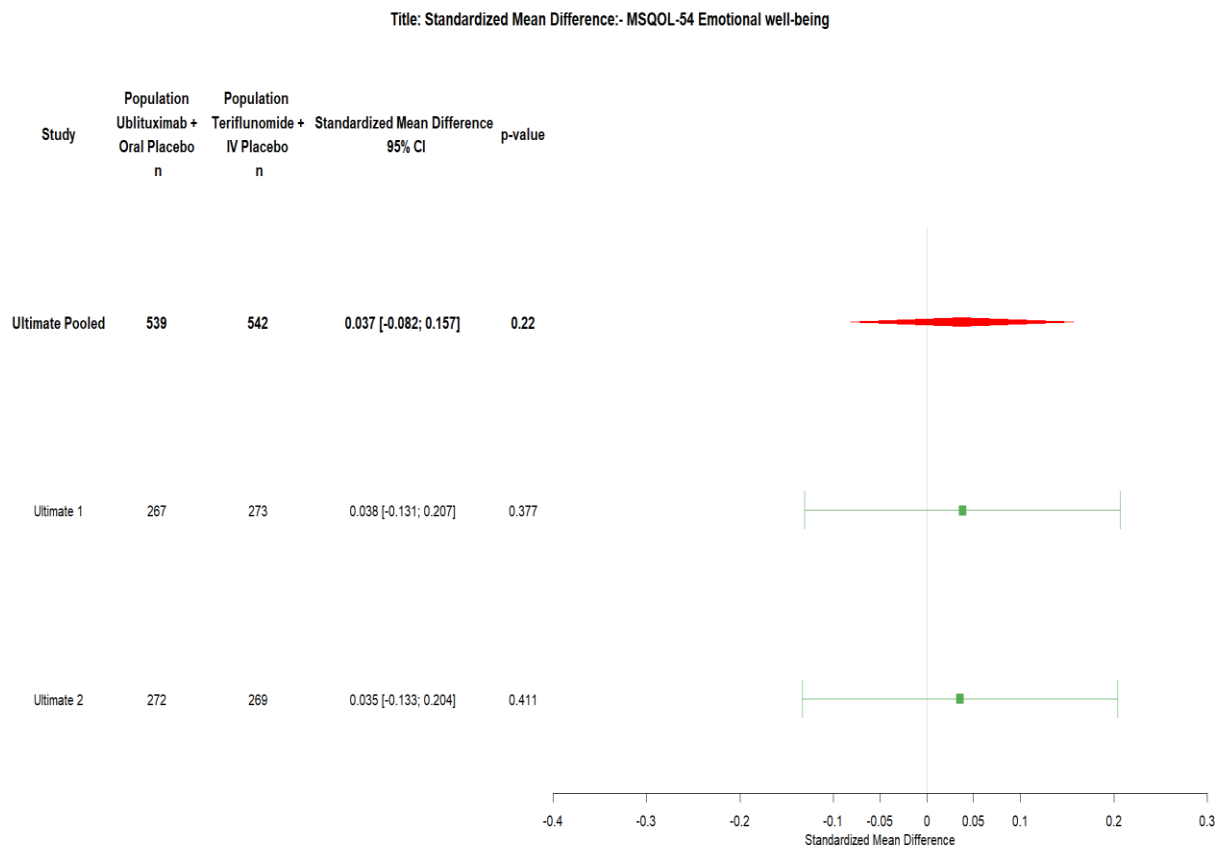


Abbildung 186: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Emotionales Wohlbefinden)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

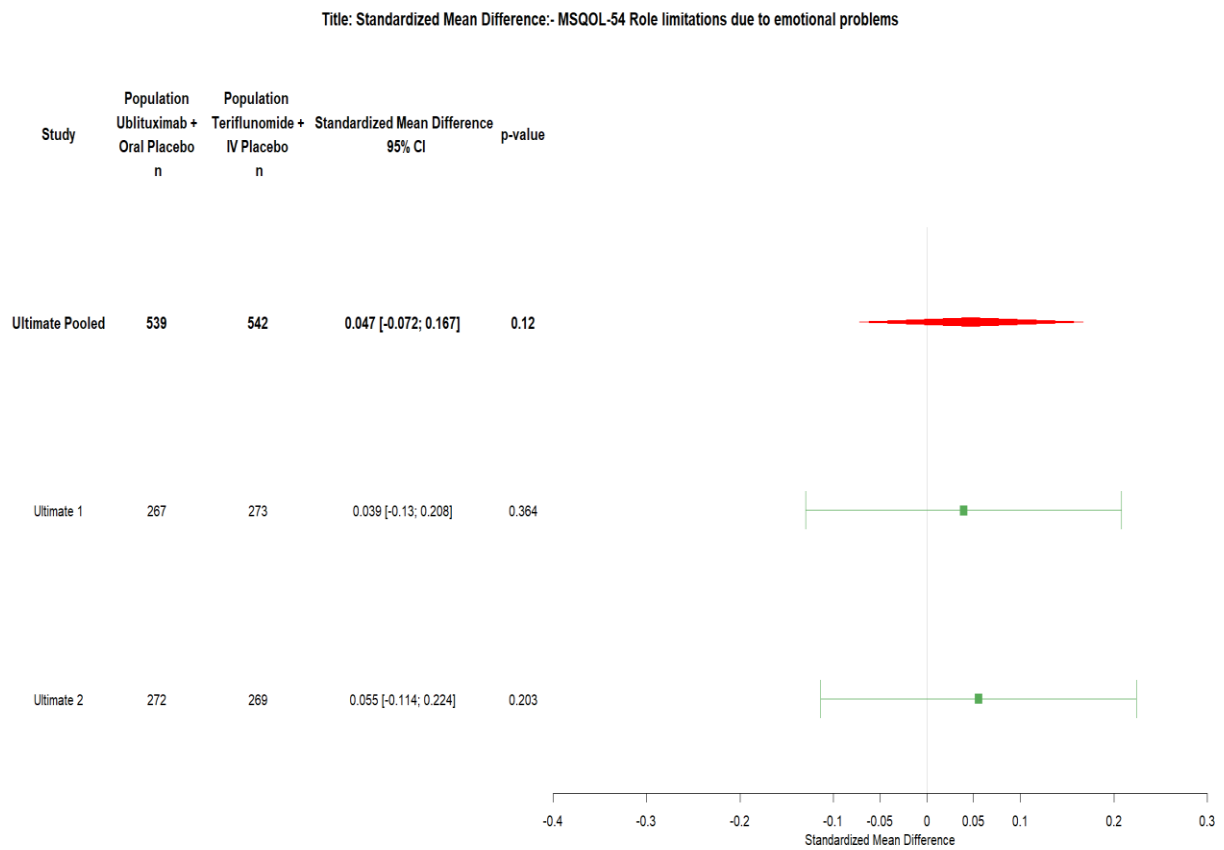


Abbildung 187: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Emotionale Rolleneinschränkungen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

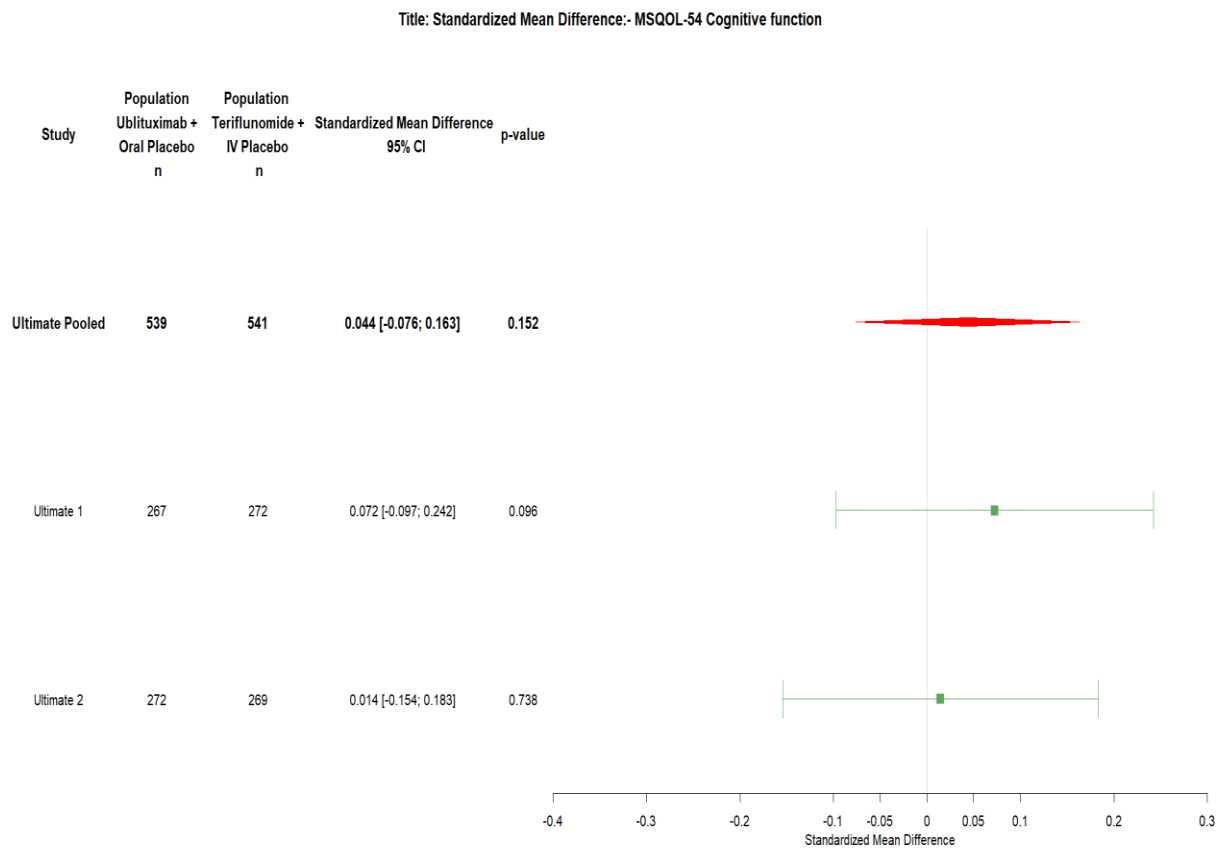


Abbildung 188: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Kognitive Funktion)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

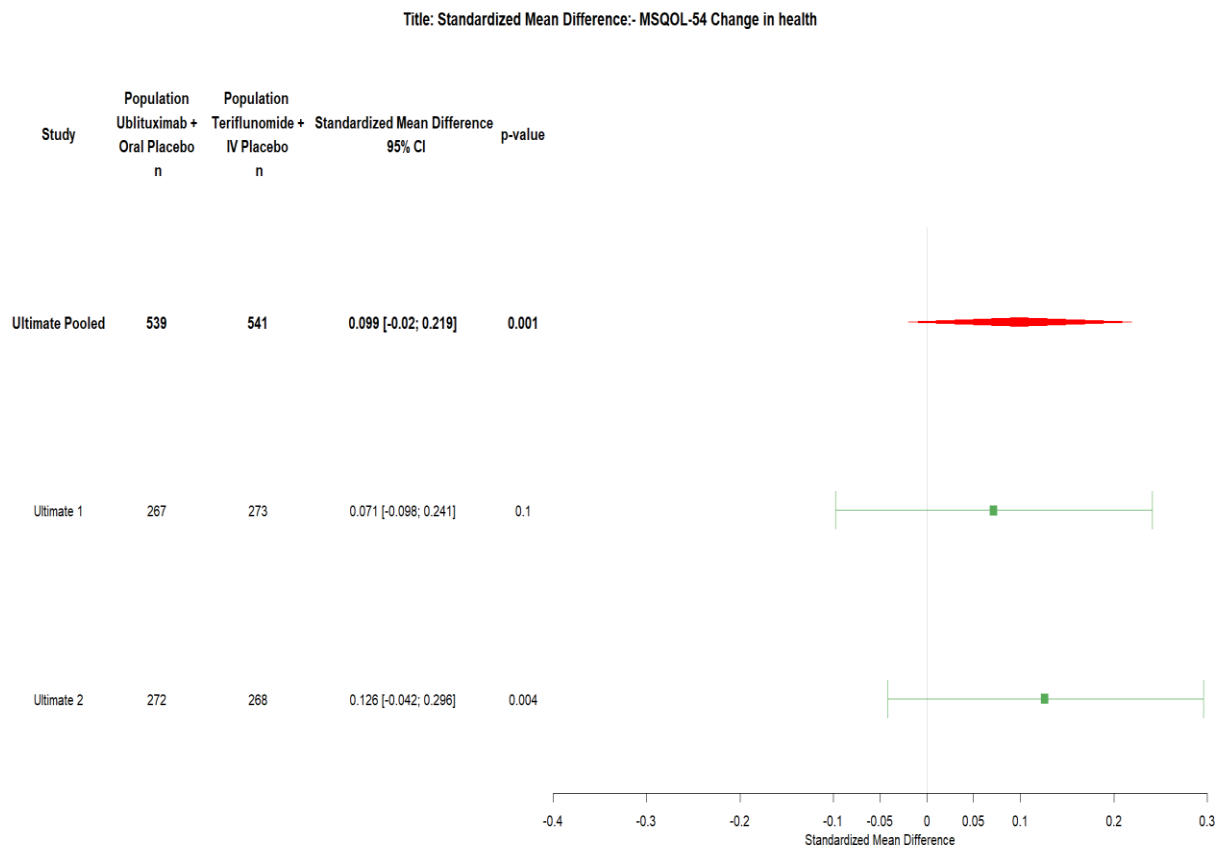


Abbildung 189: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54* (*Veränderung des Gesundheitszustands*) aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

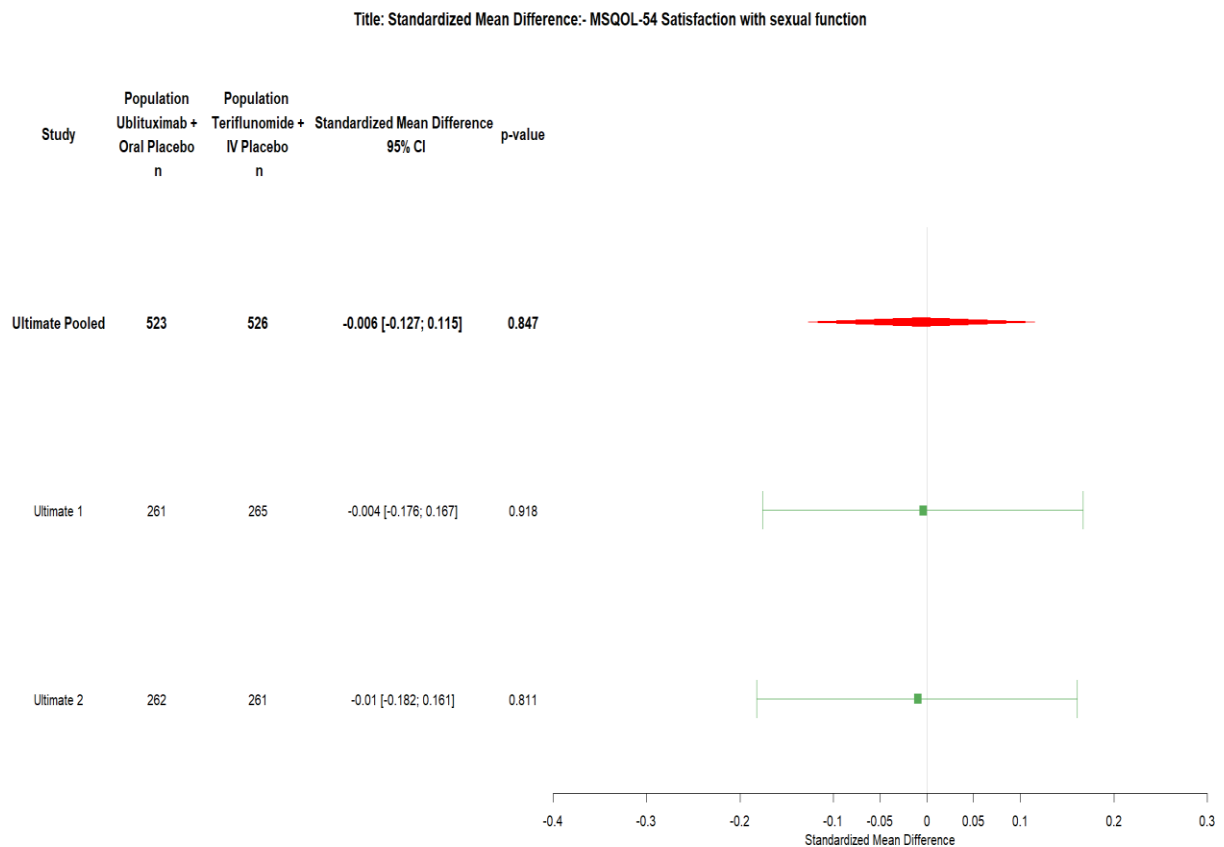


Abbildung 190: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I und II	N = 543			N = 546		
PHCS (Summenscore)						
Studienbeginn	530	61,5672 (18,0656)	0 (0)	529	63,3890 (18,7702)	0 (0)
Abbruchvisite	31	52,9519 (21,7486)	-6,9178 (16,1750)	38	55,8107 (21,0336)	-5,7088 (10,6991)
Woche 24	510	65,8884 (18,3473)	4,5694 (12,0726)	506	66,6429 (18,8826)	2,4890 (11,5145)
Woche 48	500	67,0120 (19,0540)	5,3430 (13,1009)	486	66,3684 (19,2939)	2,5718 (13,2172)
Woche 96	479	67,6884 (19,1194)	5,9683 (13,6744)	468	66,4572 (19,6656)	2,4692 (14,7600)
MHCS (Summenscore)						
Studienbeginn	542	63,0226 (19,4675)	0 (0)	545	65,1240 (20,1147)	0 (0)
Abbruchvisite	33	57,6709 (22,3655)	-4,0779 (19,3170)	39	57,1722 (23,3006)	-7,5741 (14,5835)
Woche 24	528	67,2658 (19,0667)	3,9247 (16,0205)	527	67,0477 (19,8194)	1,4504 (15,1200)
Woche 48	517	68,5845 (19,6607)	5,2589 (16,6552)	505	67,5216 (19,9977)	2,1328 (16,5263)
Woche 96	492	69,2497 (19,2524)	6,0539 (17,3917)	486	68,2076 (20,4468)	2,7172 (17,5432)
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	542	67,9203 (26,0719)	0 (0)	546	70,0000 (26,0275)	0 (0)
Abbruchvisite	33	54,3939 (30,4333)	-4,0909 (17,6535)	39	67,1795 (26,1774)	-3,7179 (18,0903)
Woche 24	530	71,8592 (25,7856)	3,7065 (18,2241)	529	72,3010 (26,1272)	2,0269 (15,3175)
Woche 48	519	74,0481 (24,9336)	5,5727 (17,0801)	511	72,9843 (26,1284)	2,8376 (16,6383)
Woche 96	493	74,4231 (25,5353)	5,5826 (18,4259)	488	71,5676 (27,7132)	1,4652 (18,3748)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	543	49,9355 (18,1665)	0 (0)	546	51,2179 (19,2956)	0 (0)
Abbruchvisite	33	46,6667 (19,5123)	-0,9091 (18,1768)	39	46,6346 (21,7249)	-4,5192 (19,6298)
Woche 24	531	53,6017 (18,9746)	3,5734 (14,6468)	529	54,1115 (19,9375)	2,6560 (14,8823)
Woche 48	520	54,2885 (19,6348)	4,2404 (16,0217)	511	54,2368 (20,8474)	2,7202 (16,7490)
Woche 96	494	53,9271 (19,2101)	3,6943 (16,3836)	489	53,4458 (20,1795)	2,1677 (17,6459)
Energie (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	542	50,0185 (19,6323)	0 (0)	546	52,3535 (21,3148)	0 (0)
Abbruchvisite	33	44,0000 (24,8193)	-4,4242 (14,4720)	39	42,7692 (22,5371)	-5,9487 (14,7647)
Woche 24	528	54,9263 (19,6360)	4,6818 (16,0423)	528	54,6136 (21,2744)	1,7405 (15,6062)
Woche 48	519	55,4519 (20,7343)	5,1464 (16,0597)	511	55,5108 (21,4513)	2,8434 (16,6218)
Woche 96	493	56,9069 (19,8335)	6,3854 (17,2920)	488	56,3689 (20,9765)	3,4324 (17,9374)
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	542	48,5701 (41,4226)	0 (0)	546	51,9231 (41,1527)	0 (0)
Abbruchvisite	33	31,8182 (37,6418)	-16,6667 (43,6009)	39	32,6923 (37,6767)	-11,5385 (38,8342)
Woche 24	528	58,6957 (40,4754)	9,8485 (34,5419)	529	57,7032 (41,4974)	4,9622 (36,3810)
Woche 48	519	58,6538 (41,1728)	9,3931 (38,1734)	510	57,0588 (41,3925)	4,3627 (38,6960)
Woche 96	493	62,6518 (40,8685)	13,4381 (40,0482)	488	58,9139 (41,9304)	5,2766 (40,7398)
Schmerzen (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	542	74,1606 (22,4012)	0 (0)	546	76,4072 (24,0620)	0 (0)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Abbruchvisite	33	63,2323 (31,5896)	-9,6465 (22,7484)	39	64,8718 (30,7565)	-6,7094 (23,8185)
Woche 24	530	76,9084 (21,9034)	2,5880 (19,1947)	529	78,8863 (21,9791)	1,8352 (18,5085)
Woche 48	519	77,2789 (22,4744)	2,7553 (18,5128)	511	78,6954 (23,7021)	1,7221 (21,5040)
Woche 96	493	78,1309 (22,4269)	3,7086 (20,1022)	488	78,7978 (23,0267)	1,7486 (20,9577)
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	530	79,5963 (23,9623)	0 (0)	530	79,5581 (25,4005)	0 (0)
Abbruchvisite	31	78,3194 (28,3777)	-9,0508 (24,0685)	38	74,5625 (28,3444)	-1,7566 (25,8687)
Woche 24	510	79,8083 (24,9954)	0,6321 (19,8867)	508	79,2689 (25,5994)	-0,6331 (20,7758)
Woche 48	500	79,4853 (25,2229)	0,4161 (19,6201)	488	78,6684 (26,6183)	-1,3200 (22,2978)
Woche 96	479	78,1620 (25,0416)	-0,9225 (20,5038)	470	77,5419 (26,9773)	-2,5528 (23,9536)
Soziale Funktion (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	542	72,5938 (20,8112)	0 (0)	546	74,2751 (21,2298)	0 (0)
Abbruchvisite	33	63,1313 (23,3881)	-8,3334 (19,2074)	39	66,4529 (23,1389)	-7,9061 (15,5254)
Woche 24	530	75,3296 (20,7124)	2,5865 (17,4410)	529	75,7010 (21,3432)	1,0869 (16,6765)
Woche 48	519	76,3862 (20,9841)	3,4682 (17,5468)	511	74,8125 (21,5671)	0,2609 (17,5249)
Woche 96	493	76,8894 (20,5795)	4,0484 (18,2044)	488	76,4174 (21,9113)	1,9979 (18,8165)
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS)						
Studienbeginn	542	59,2343 (24,1494)	0 (0)	545	61,4128 (25,3636)	0 (0)
Abbruchvisite	33	53,1818 (28,1408)	-1,8182 (26,9205)	39	51,9231 (24,5114)	-6,4103 (18,6360)
Woche 24	528	66,8431 (23,2280)	7,4621 (20,1418)	528	67,3062 (23,4778)	5,2841 (19,1125)
Woche 48	519	68,7692 (22,8175)	9,1522 (20,4688)	510	67,1722 (23,9521)	5,1569 (19,9256)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	493	69,1329 (23,2900)	9,4659 (22,9020)	487	68,0123 (24,2917)	5,7700 (22,9280)
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	542	62,6232 (17,3182)	0 (0)	546	64,7992 (17,8675)	0 (0)
Abbruchvisite	33	58,2288 (22,2462)	-3,4364 (17,2536)	39	56,4564 (24,2341)	-9,9987 (15,3708)
Woche 24	528	64,8903 (17,2418)	2,2193 (14,4145)	529	65,9545 (17,8665)	0,9319 (13,9466)
Woche 48	518	66,8502 (17,2744)	4,2407 (15,1603)	509	66,3203 (18,2798)	1,3919 (15,4193)
Woche 96	493	67,1596 (17,6926)	4,4591 (15,7603)	488	66,6160 (18,6442)	1,7931 (15,7566)
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	542	61,8782 (18,6413)	0 (0)	546	63,9487 (19,4402)	0 (0)
Abbruchvisite	33	59,5152 (22,5999)	-1,3333 (18,9385)	39	59,3846 (20,9769)	-2,0513 (15,1309)
Woche 24	528	65,5879 (17,3822)	3,4205 (15,8582)	528	65,1667 (19,0356)	0,8788 (15,5130)
Woche 48	519	66,6077 (18,5152)	4,5048 (17,0893)	511	66,2564 (18,6934)	1,9589 (16,4862)
Woche 96	493	66,5668 (17,8173)	4,5233 (18,2162)	487	66,6283 (18,6805)	2,3162 (17,7135)
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	542	61,0086 (41,3965)	0 (0)	546	63,3700 (40,9037)	0 (0)
Abbruchvisite	33	50,5050 (43,3984)	-9,0909 (44,3102)	39	51,2821 (45,7850)	-16,2393 (41,7959)
Woche 24	528	66,7297 (39,7541)	4,9243 (42,0455)	529	65,2174 (40,5144)	1,3863 (40,8528)
Woche 48	519	68,2051 (39,7728)	6,2942 (41,5667)	509	64,9640 (41,3749)	1,5717 (41,9054)
Woche 96	493	69,4332 (38,7894)	8,1136 (41,3959)	488	66,3934 (41,0330)	3,0738 (43,8521)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS)						
Studienbeginn	542	72,4723 (20,9805)	0 (0)	545	74,2294 (22,0388)	0 (0)
Abbruchvisite	33	69,0909 (22,9964)	-4,2424 (18,5034)	39	68,0769 (23,4413)	-2,5641 (18,6333)
Woche 24	530	74,6045 (19,6294)	2,0189 (15,1358)	528	74,3100 (22,3172)	-0,3125 (16,7821)
Woche 48	518	74,9518 (20,8008)	2,2201 (16,6919)	509	76,1275 (20,1286)	1,6012 (17,3074)
Woche 96	492	76,5213 (19,5742)	3,8516 (17,3924)	487	76,4549 (20,4627)	1,5400 (17,9072)
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem)						
Studienbeginn	542	38,9299 (25,2466)	0 (0)	546	39,4689 (24,5863)	0 (0)
Abbruchvisite	33	40,1515 (30,5799)	5,3030 (39,9010)	38	37,5000 (27,7233)	0,0000 (35,3553)
Woche 24	528	60,1134 (26,3245)	21,4962 (30,7178)	529	53,7807 (25,3270)	13,9887 (29,2013)
Woche 48	519	63,4615 (25,1017)	24,6628 (32,0794)	511	59,1487 (24,8665)	19,4716 (31,9315)
Woche 96	493	59,6154 (23,3731)	20,2840 (30,3991)	489	54,7546 (24,5167)	14,7751 (31,0382)
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem)						
Studienbeginn	528	66,4773 (29,7171)	0 (0)	530	66,3208 (30,7845)	0 (0)
Abbruchvisite	31	69,3548 (36,3488)	-5,6452 (25,5846)	38	67,1053 (26,7024)	0,0000 (29,6374)
Woche 24	510	65,6615 (30,7136)	-0,1471 (27,7908)	509	67,1875 (31,2414)	0,4420 (28,6430)
Woche 48	499	66,1034 (30,9885)	0,4008 (27,8918)	487	67,5153 (31,6830)	0,9240 (31,8201)
Woche 96	479	67,0124 (29,5232)	0,9395 (28,7311)	470	67,5476 (30,5096)	0,8511 (33,4068)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.						

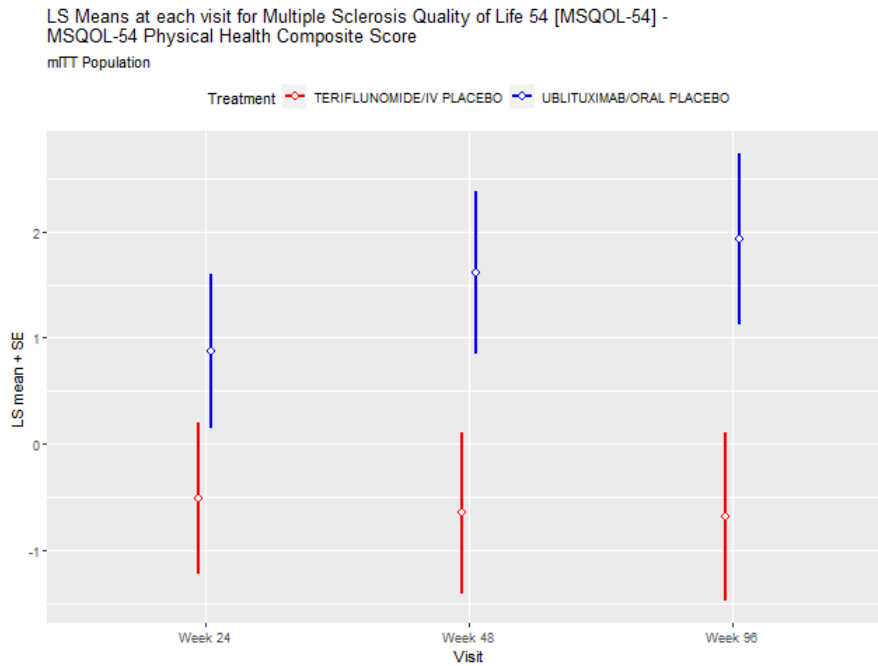


Abbildung 191: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores PHCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

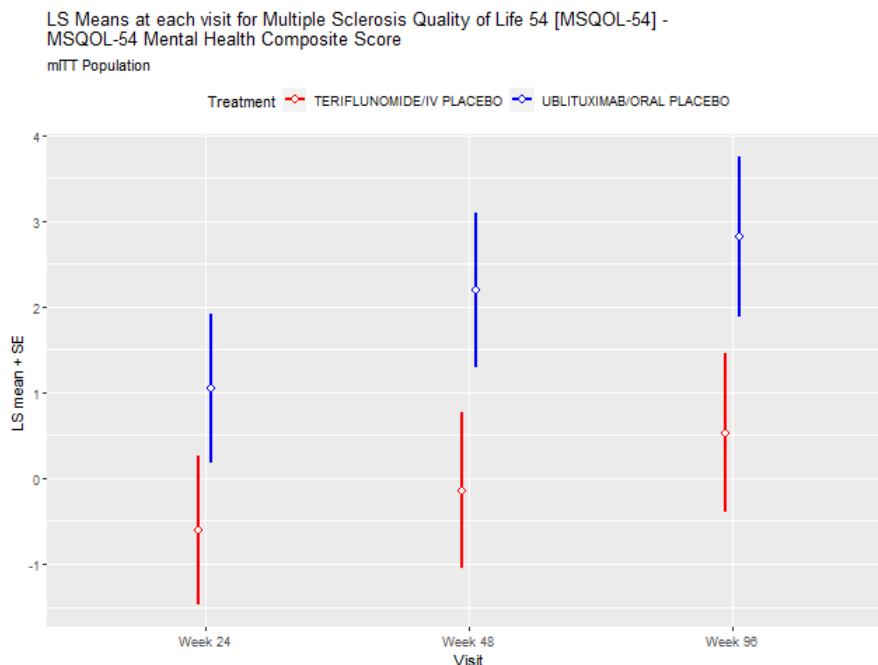


Abbildung 192: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Summenscores MHCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

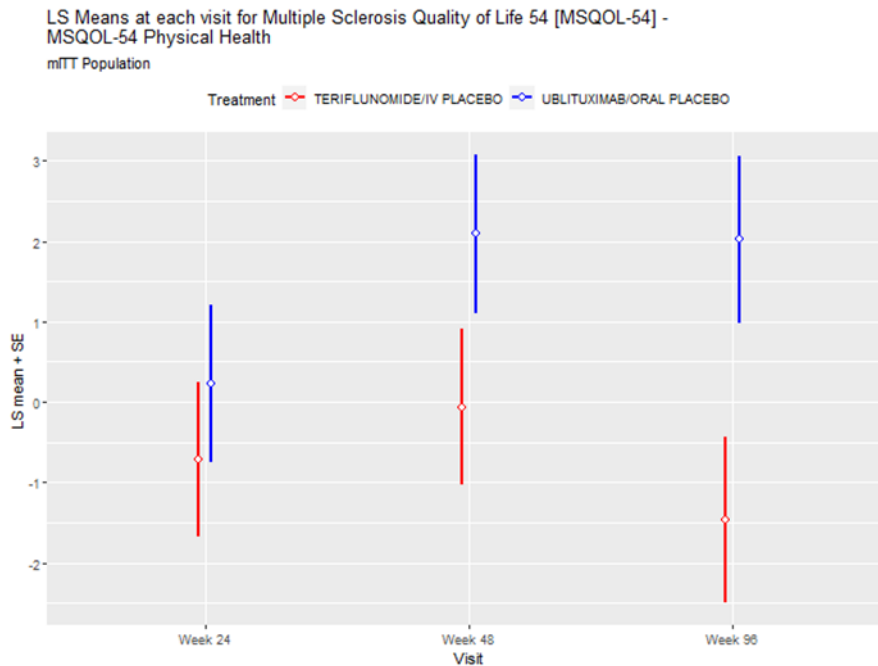


Abbildung 193: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Gesundheit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

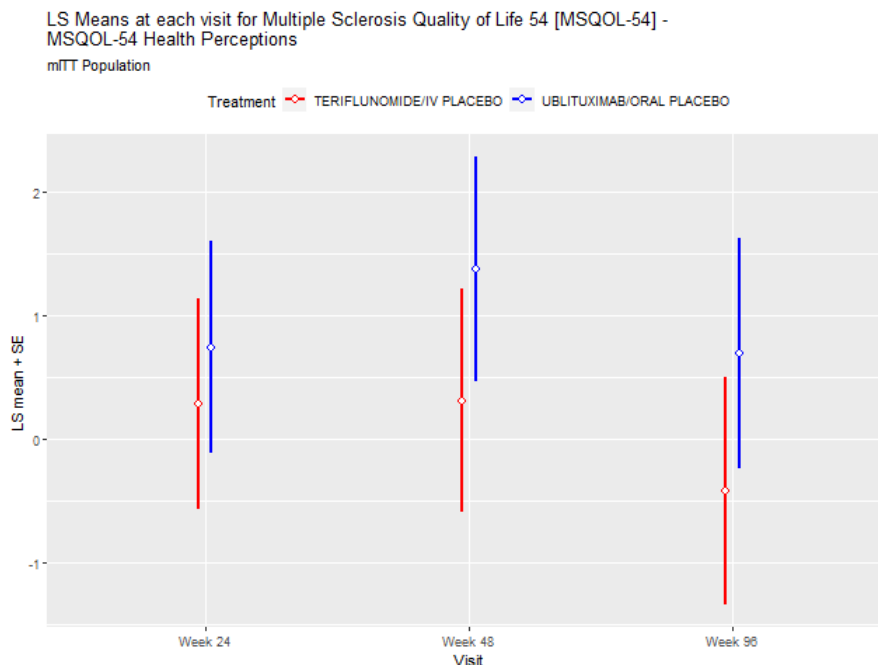


Abbildung 194: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

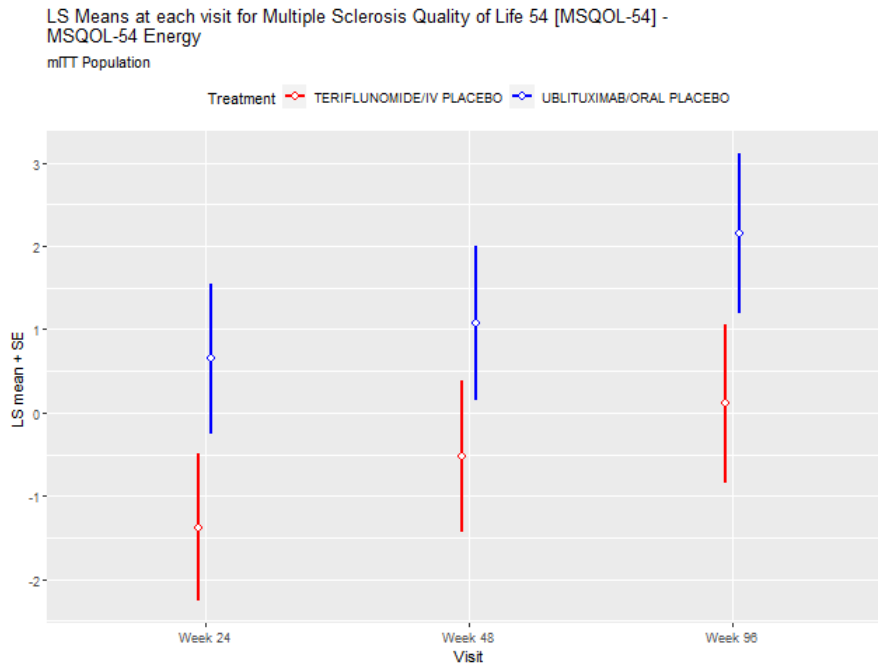


Abbildung 195: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Energie)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

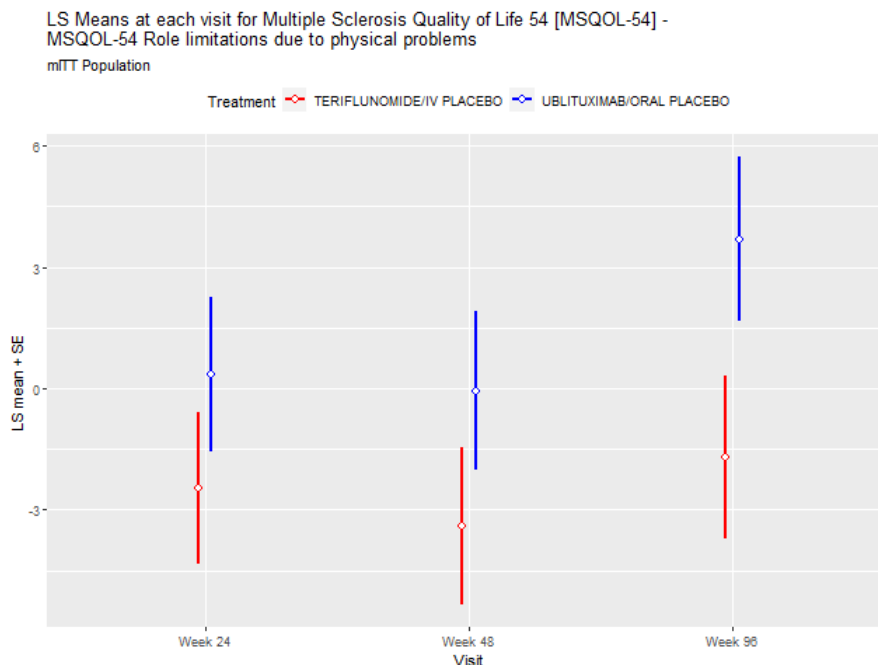


Abbildung 196: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rolleneinschränkung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

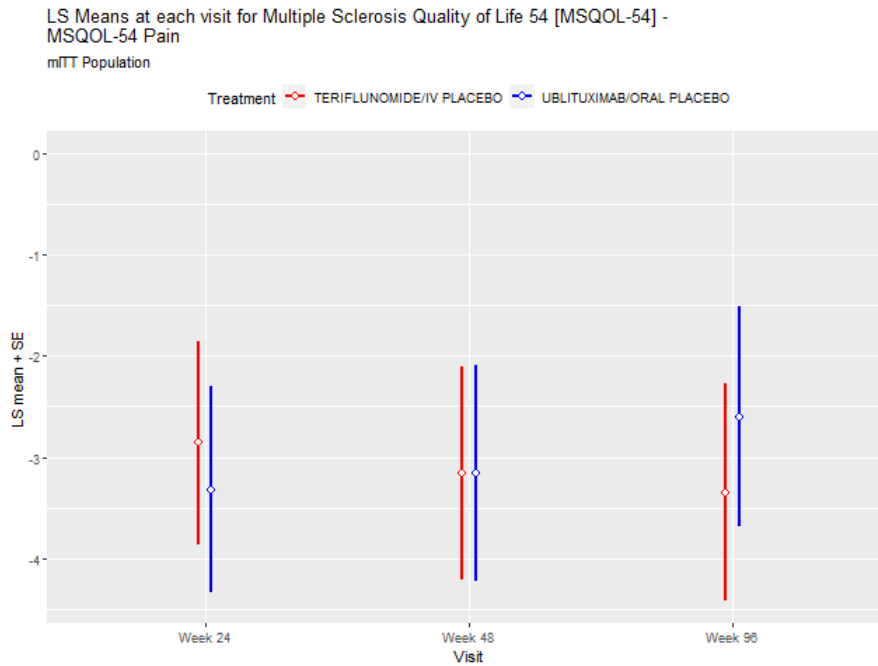


Abbildung 197: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Schmerzen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

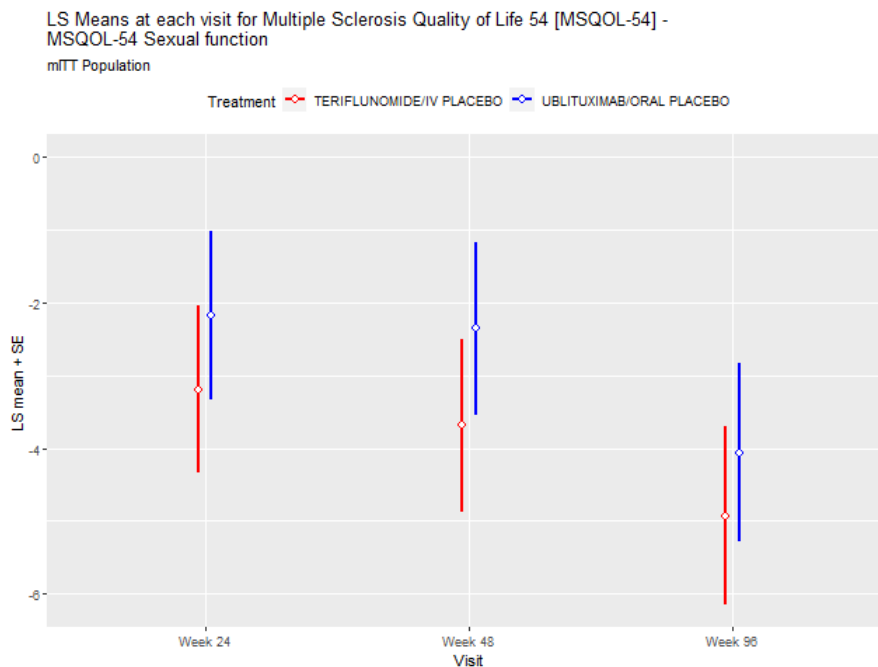


Abbildung 198: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Sexuelle Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

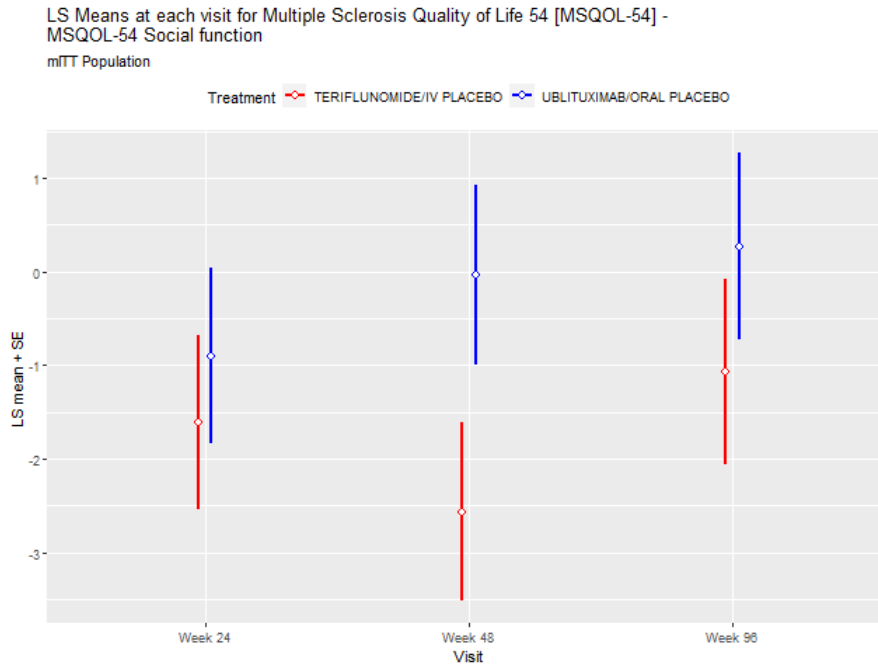


Abbildung 199: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

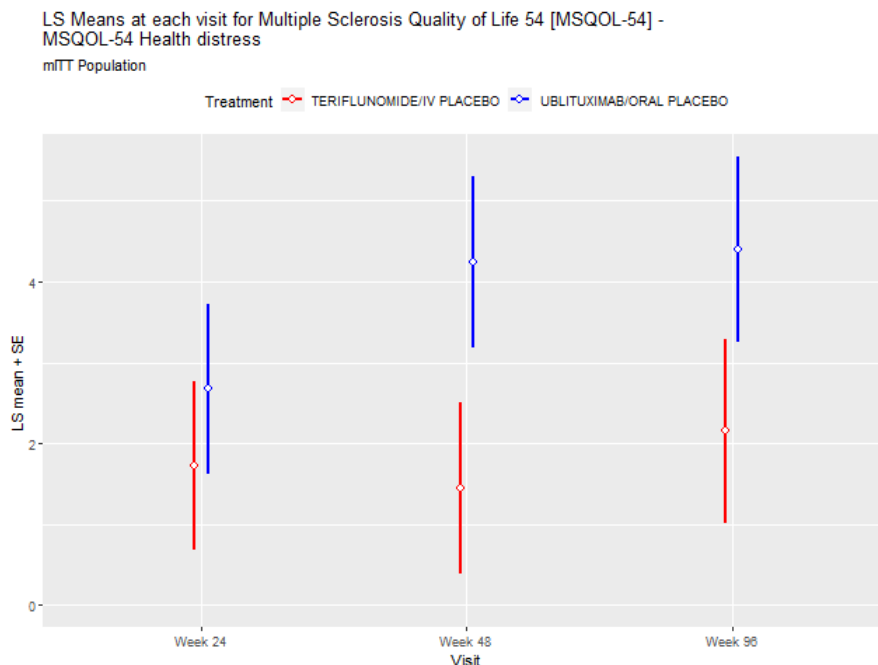


Abbildung 200: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Gesundheitliche Belastung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

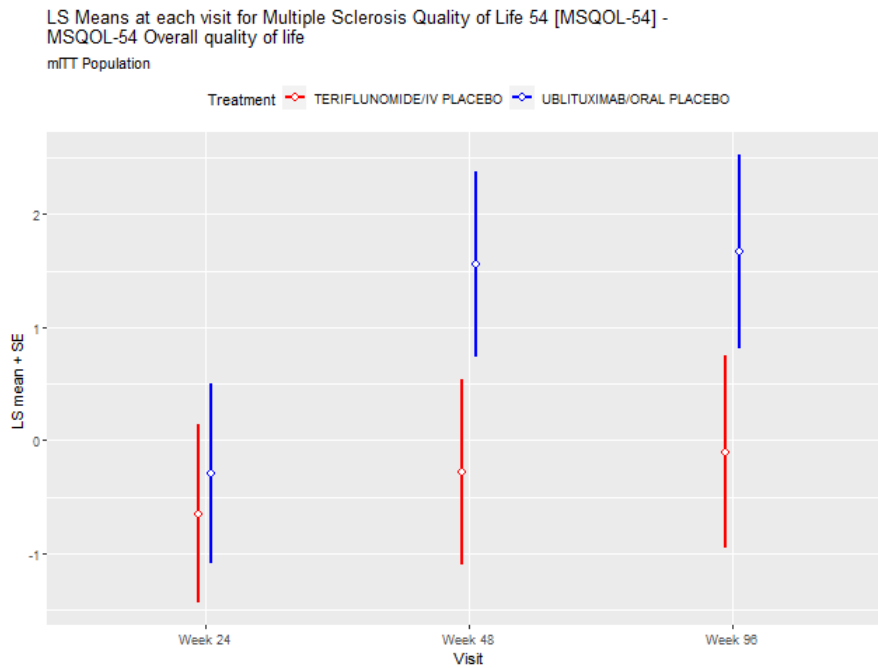


Abbildung 201: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Lebensqualität)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

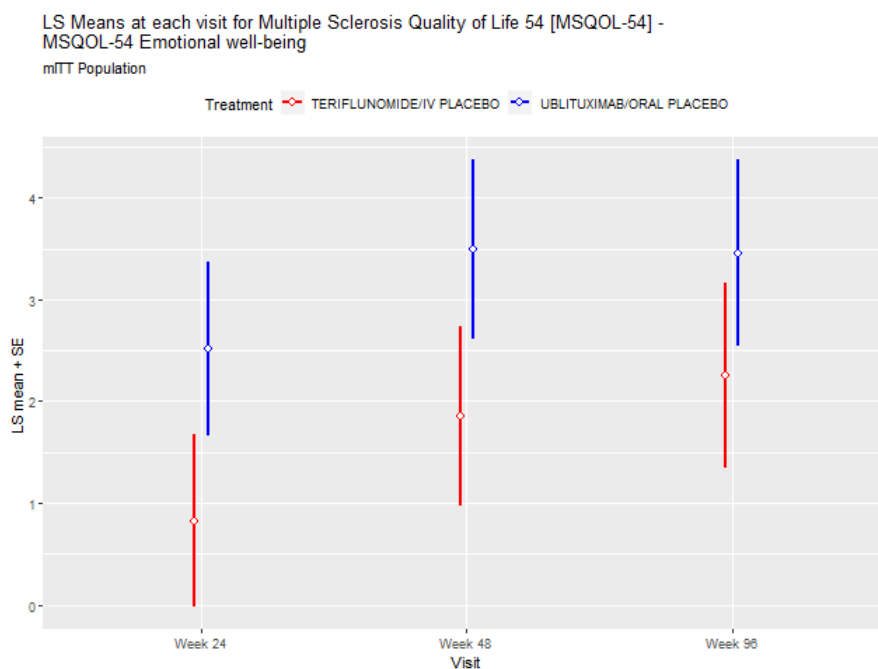


Abbildung 202: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionales Wohlbefinden)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

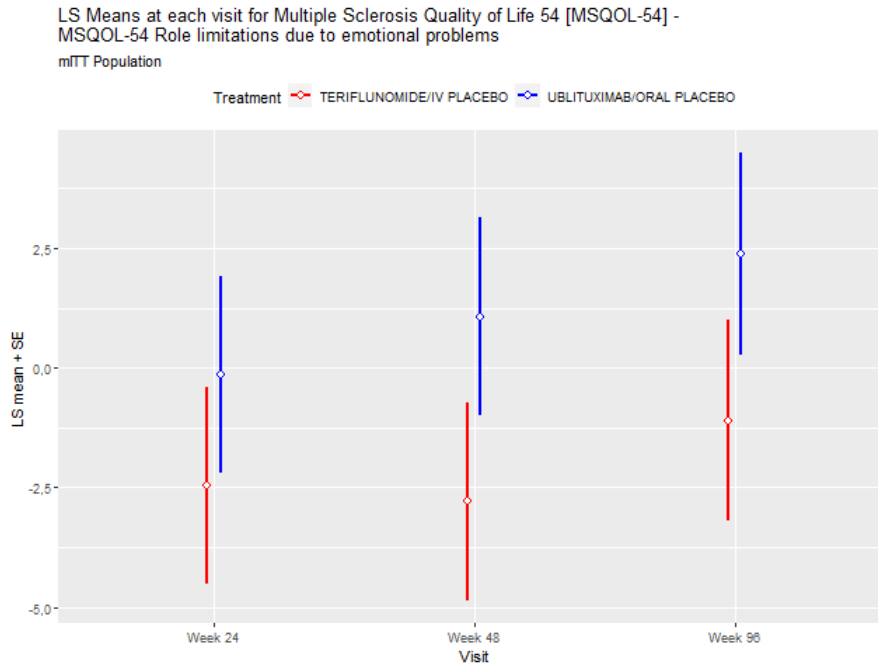


Abbildung 203: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rolleneinschränkung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

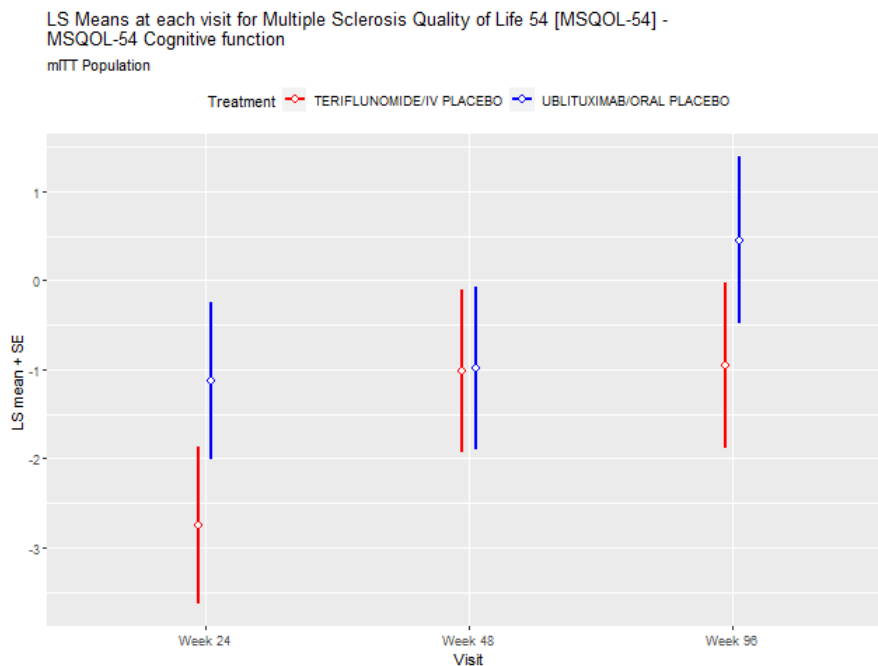


Abbildung 204: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte der Subskala Kognitive Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

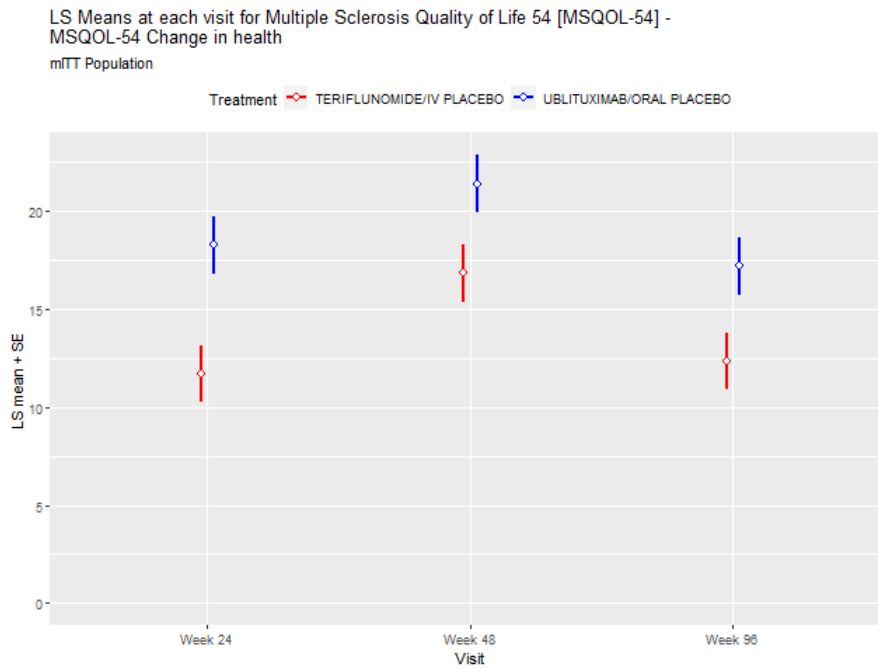


Abbildung 205: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Veränderung des Gesundheitszustands)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

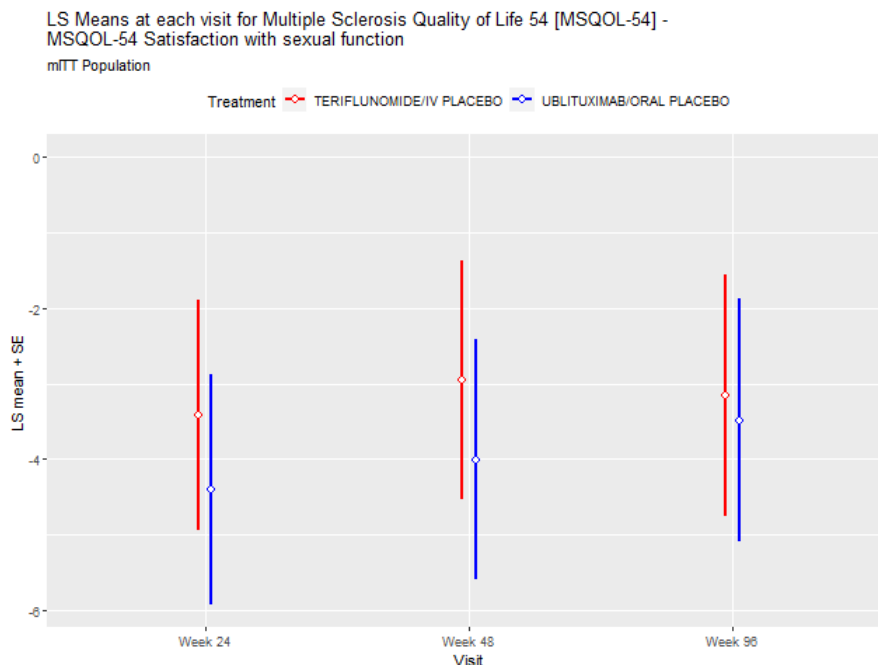


Abbildung 206: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (Verlaufswerte des Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

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

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im MSQoL-54 (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
PHCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	525	525			
Studienbeginn, MW (SD)	61,585 (18,035)	63,563 (18,663)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,928 [0,353; 3,502]	-0,687 [-2,247; 0,874]	2,614 [0,939; 4,289]	0,002	0,095 [-0,026; 0,216]
MHCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	541			
Studienbeginn, MW (SD)	63,168 (19,421)	65,311 (19,944)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,814 [0,987; 4,641]	0,529 [-1,292; 2,349]	2,285 [0,354; 4,217]	0,020	0,071 [-0,049; 0,190]
Physische Gesundheit (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	68,066 (26,045)	70,231 (25,919)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,019 [-0,032; 4,069]	-1,469 [-3,498; 0,561]	3,487 [1,358; 5,617]	0,001	0,098 [-0,021; 0,217]
Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	540	542			
Studienbeginn, MW (SD)	50,000 (18,173)	51,236 (19,279)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,694 [-1,125; 2,514]	-0,420 [-2,232; 1,391]	1,115 [-0,818; 3,048]	0,258	0,034 [-0,085; 0,154]
Energie (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	50,111 (19,629)	52,496 (21,230)			

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,149 [0,271; 4,026]	0,109 [-1,745; 1,964]	2,040 [0,066; 4,013]	0,043	0,062 [-0,058; 0,181]
Physische Rolleneinschränkungen (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	48,748 (41,432)	52,214 (41,150)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,687 [-0,297; 7,672]	-1,691 [-5,646; 2,263]	5,379 [1,114; 9,644]	0,014	0,075 [-0,044; 0,195]
Schmerzen (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	74,242 (22,396)	76,571 (23,953)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-2,597 [-4,740; -0,454]	-3,347 [-5,467; -1,227]	0,749 [-1,497; 2,996]	0,513	0,020 [-0,099; 0,139]
Sexuelle Funktion (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	525	526			
Studienbeginn, MW (SD)	79,592 (24,018)	79,640 (25,363)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-4,055 [-6,469; -1,641]	-4,930 [-7,335; -2,525]	0,875 [-1,691; 3,441]	0,504	0,021 [-0,100; 0,142]
Soziale Funktion (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	72,658 (20,825)	74,485 (21,084)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,268 [-1,685; 2,222]	-1,065 [-3,004; 0,873]	1,334 [-0,727; 3,395]	0,205	0,039 [-0,081 ; 0,158]
Gesundheitliche Belastung (Subskala des PHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	541			
Studienbeginn, MW (SD)	59,341 (24,143)	61,645 (25,234)			

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	4,393 [2,149; 6,637]	2,158 [-0,073; 4,388]	2,236 [-0,181; 4,652]	0,070	0,055 [-0,064; 0,175]
Allgemeine Lebensqualität (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	62,684 (17,346)	64,924 (17,758)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,668 [-0,004; 3,340]	-0,103 [-1,765; 1,560]	1,771 [0,002; 3,540]	0,050	0,060 [-0,059; 0,179]
Emotionales Wohlbefinden (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	61,978 (18,644)	64,052 (19,246)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	3,455 [1,661; 5,249]	2,251 [0,461; 4,041]	1,204 [-0,719; 3,127]	0,220	0,037 [-0,082; 0,157]
Emotionale Rolleneinschränkungen (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	61,348 (41,260)	63,715 (40,831)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,380 [-1,756; 6,516]	-1,099 [-5,213; 3,016]	3,478 [-0,907; 7,863]	0,120	0,047 [-0,072; 0,167]
Kognitive Funktion (Subskala des MHCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	541			
Studienbeginn, MW (SD)	72,532 (21,009)	74,362 (21,844)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,451 [-1,380; 2,281]	-0,952 [-2,770; 0,867]	1,402 [-0,519; 3,323]	0,152	0,044 [-0,076; 0,163]
Veränderung des Gesundheitszustands (Einzelitem) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	541			
Studienbeginn, MW (SD)	39,007 (25,295)	39,695 (24,511)			

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	17,170 [14,319; 20,021]	12,353 [9,522; 15,184]	4,817 [1,913; 7,722]	0,001	0,099 [-0,020; 0,219]
Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion (Einzelitem) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	523	526			
Studienbeginn, MW (SD)	66,348 (29,773)	66,540 (30,740)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-3,491 [-6,646; -0,335]	-3,161 [-6,300; -0,022]	-0,330 [-3,689; 3,029]	0,847	-0,006 [-0,127; 0,115]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.					

SF-36 - Ergebnisse der EinzelstudienTabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Ublituximab			Teriflunomid		
		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I		N = 271			N = 274	
PCS (Summenscore)						
Studienbeginn	270	44,4485 (9,3323)	0 (0)	274	46,0747 (9,7142)	0 (0)
Abbruchvisite	20	38,1820 (9,6603)	-3,3665 (7,9028)	16	39,5319 (9,7071)	-0,8756 (6,9633)
Woche 24	258	46,5500 (9,7482)	2,1199 (7,2827)	268	47,4675 (10,2026)	1,2095 (6,8464)
Woche 48	253	46,8935 (9,9650)	2,1432 (7,5160)	261	47,6648 (9,8590)	1,2657 (7,2257)
Woche 96	239	47,5919 (9,6967)	2,8346 (7,8968)	250	47,5258 (10,0454)	1,0840 (7,7288)
MCS (Summenscore)						
Studienbeginn	270	43,2312 (10,6594)	0 (0)	274	44,0416 (11,0154)	0 (0)
Abbruchvisite	20	40,4780 (14,3471)	-2,6670 (10,9832)	16	40,9612 (13,3059)	-3,6169 (8,2520)
Woche 24	258	45,9821 (10,6152)	2,4001 (9,8480)	268	44,6008 (11,1324)	0,5432 (8,5716)
Woche 48	253	46,0280 (10,6112)	2,5521 (10,5528)	261	44,5182 (11,3466)	0,5657 (9,1958)
Woche 96	239	46,1135 (10,2061)	2,7002 (10,2557)	250	45,8194 (10,7995)	1,9460 (9,6529)
Physische Schmerzen (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	270	49,8350 (10,7143)	0 (0)	274	51,2337 (11,1401)	0 (0)
Abbruchvisite	20	43,3505 (12,8134)	-3,9815 (9,6608)	16	43,8537 (15,0614)	-3,1600 (13,5189)
Woche 24	260	51,5638 (10,7673)	1,5483 (9,6810)	268	52,2942 (10,5803)	0,8486 (9,0136)
Woche 48	253	51,5436 (10,8050)	1,2981 (9,0610)	261	52,1137 (11,1786)	0,5365 (10,9143)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	239	52,2234 (10,8615)	2,0968 (10,0115)	250	52,4134 (10,9823)	0,9784 (10,3878)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	271	40,5137 (8,5875)	0 (0)	274	41,5775 (9,5271)	0 (0)
Abbruchvisite	20	38,0390 (7,5748)	-1,5220 (7,6639)	16	37,1369 (11,0955)	-0,4387 (8,1983)
Woche 24	261	42,7558 (9,0231)	2,1858 (6,9019)	268	43,2067 (9,2648)	1,4690 (6,8631)
Woche 48	254	42,9768 (9,3501)	2,4092 (7,3800)	261	43,3468 (9,5439)	1,5407 (7,9791)
Woche 96	240	43,1511 (9,2007)	2,4873 (7,5443)	251	42,9531 (9,5996)	1,2496 (8,2211)
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	270	42,2982 (10,7918)	0 (0)	274	44,7114 (10,8467)	0 (0)
Abbruchvisite	20	35,1195 (12,3896)	-2,7275 (8,8502)	16	40,8888 (12,0503)	-1,4413 (5,6134)
Woche 24	260	44,3335 (10,8976)	1,9197 (7,8376)	268	45,2551 (11,2592)	0,4699 (6,4138)
Woche 48	253	45,3678 (10,3193)	2,6693 (7,4134)	261	45,8684 (10,8329)	1,0852 (6,7732)
Woche 96	239	45,7385 (10,646)	2,9750 (7,9841)	250	45,5569 (11,4410)	0,8057 (7,7566)
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	270	41,6253 (11,8311)	0 (0)	274	42,3808 (11,7421)	0 (0)
Abbruchvisite	20	35,7325 (9,1506)	-4,9505 (12,7966)	16	35,0244 (10,0027)	-0,8831 (9,2669)
Woche 24	258	44,8820 (11,4630)	3,0976 (10,1707)	268	43,9439 (11,9139)	1,3720 (9,8310)
Woche 48	253	44,6864 (11,6870)	2,6838 (10,9089)	261	43,6142 (11,7196)	0,9212 (10,1504)
Woche 96	239	45,6918 (11,6086)	3,8469 (11,9833)	250	45,0102 (12,0307)	2,0364 (10,7496)
Vitalität (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	270	46,4762 (9,3428)	0 (0)	274	48,0600 (10,4147)	0 (0)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Abbruchvisite	20	42,5445 (11,9681)	-2,9590 (7,2398)	16	41,5094 (11,5033)	-1,6269 (7,1115)
Woche 24	258	49,6200 (9,4126)	2,9722 (8,0142)	268	49,1416 (10,1212)	0,9890 (7,3758)
Woche 48	253	49,3704 (10,0516)	2,6570 (7,8314)	261	49,5519 (9,9342)	1,3872 (7,9570)
Woche 96	239	49,882 (9,7815)	3,0800 (8,6321)	250	50,4356 (10,0078)	2,1680 (8,5415)
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	270	42,0966 (10,5576)	0 (0)	274	43,9350 (10,7790)	0 (0)
Abbruchvisite	20	38,6300 (14,1886)	-3,2945 (10,9688)	16	40,5031 (13,7540)	-1,2788 (9,3856)
Woche 24	258	44,7776 (9,8162)	2,4133 (9,0576)	268	44,1366 (10,5194)	0,1184 (8,2736)
Woche 48	253	45,1489 (10,5580)	2,9008 (9,8555)	261	44,4028 (10,7084)	0,4177 (8,8001)
Woche 96	239	44,8966 (10,5922)	2,6713 (10,3676)	250	45,0001 (10,6325)	1,1173 (9,8304)
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	270	42,8951 (13,2575)	0 (0)	274	42,8460 (13,4260)	0 (0)
Abbruchvisite	20	38,4865 (14,2557)	-2,6340 (15,9850)	16	40,1981 (14,8811)	-4,6081 (13,3075)
Woche 24	258	45,2134 (12,6079)	1,8372 (13,0284)	268	43,3916 (13,1982)	0,5109 (12,3390)
Woche 48	253	45,3043 (12,5553)	1,8735 (13,5503)	261	42,7484 (13,5312)	0,0403 (13,1792)
Woche 96	239	46,0357 (12,2025)	2,8208 (12,7895)	250	44,6802 (12,8225)	1,9802 (13,2531)
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	270	42,6214 (10,1766)	0 (0)	274	43,9827 (10,2165)	0 (0)
Abbruchvisite	20	37,8670 (10,7807)	-3,2560 (8,6988)	16	39,1556 (12,8030)	-5,0900 (9,8045)
Woche 24	260	45,5321 (9,9481)	2,7980 (9,3417)	268	45,5313 (10,3045)	1,5393 (7,9354)
Woche 48	253	45,8748 (9,9017)	3,0256 (10,3296)	261	45,7401 (10,1197)	1,7055 (8,5587)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 96	239	46,0548 (9,9051)	3,1801 (10,3191)	250	46,0639 (10,8339)	2,1715 (9,5097)
ULTIMATE II	N = 272			N = 272		
PCS (Summenscore)						
Studienbeginn	272	45,8441 (10,0184)	0 (0)	272	45,8646 (10,1505)	0 (0)
Abbruchvisite	13	42,8500 (13,4124)	-2,4085 (6,9019)	23	45,0530 (8,9428)	-2,5243 (5,9112)
Woche 24	270	47,3354 (9,6841)	1,4900 (6,5113)	260	47,4215 (9,8711)	1,2945 (6,9815)
Woche 48	266	47,6750 (9,9165)	1,8376 (6,8979)	249	47,2360 (10,4212)	1,2831 (7,8505)
Woche 96	254	48,1015 (9,6446)	2,0476 (6,7435)	237	46,8309 (10,3246)	0,7959 (8,2782)
MCS (Summenscore)						
Studienbeginn	272	43,6131 (10,9804)	0 (0)	272	44,6285 (11,2334)	0 (0)
Abbruchvisite	13	43,5215 (11,9184)	-0,1069 (9,1180)	23	40,9278 (11,0959)	-3,3948 (7,6204)
Woche 24	270	44,9293 (10,7448)	1,2574 (10,4731)	260	45,4575 (10,9598)	0,4913 (9,9836)
Woche 48	266	45,8885 (10,9417)	2,1674 (9,9684)	249	46,1536 (10,3803)	1,3279 (10,2653)
Woche 96	254	46,1000 (9,6439)	2,5169 (10,4913)	237	46,0714 (11,0234)	1,1373 (11,107)
Physische Schmerzen (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	272	50,2877 (10,5709)	0 (0)	272	51,0815 (11,4212)	0 (0)
Abbruchvisite	13	47,8600 (14,5547)	-3,4262 (10,3383)	23	48,7483 (12,4535)	-1,3778 (11,1102)
Woche 24	270	51,1743 (10,1532)	0,9012 (9,0190)	261	52,1548 (10,4456)	0,7134 (9,3136)
Woche 48	266	51,6457 (10,6323)	1,3621 (9,0293)	250	52,6980 (11,6368)	1,4699 (10,3749)
Woche 96	254	52,1307 (10,6007)	1,7938 (9,6918)	237	52,3252 (10,7998)	0,9251 (9,6051)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	272	41,4385 (8,8506)	0 (0)	272	41,6207 (8,9991)	0 (0)
Abbruchvisite	13	41,7762 (11,7111)	1,4023 (10,0721)	23	40,8487 (9,7209)	-3,4874 (9,7529)
Woche 24	270	42,8769 (9,2074)	1,4234 (7,0259)	261	42,8479 (9,8443)	1,1658 (7,3349)
Woche 48	266	43,3195 (9,5051)	1,8548 (7,9143)	250	42,7957 (10,3582)	1,1217 (8,0177)
Woche 96	254	42,8625 (9,2268)	1,3307 (8,0670)	238	42,5408 (9,7300)	0,9834 (8,6751)
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	272	45,0654 (10,9305)	0 (0)	272	44,4042 (11,0080)	0 (0)
Abbruchvisite	13	42,4615 (12,4972)	-0,1608 (4,2349)	23	45,1061 (10,0824)	-1,6400 (8,8282)
Woche 24	270	46,3118 (10,6680)	1,2038 (7,4615)	261	45,7968 (10,6590)	1,2383 (6,4273)
Woche 48	266	47,1053 (10,5406)	2,0205 (6,9277)	250	45,7498 (11,1142)	1,3004 (7,2013)
Woche 96	254	47,0522 (10,7555)	1,7445 (7,4530)	238	44,8582 (11,8297)	0,4142 (7,6682)
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	272	41,7589 (11,6264)	0 (0)	272	42,9031 (11,5551)	0 (0)
Abbruchvisite	13	38,8315 (12,7882)	-4,3538 (12,0913)	23	38,7148 (11,0538)	-4,9200 (11,9544)
Woche 24	270	44,2448 (11,4497)	2,4884 (9,3834)	261	44,6170 (11,5694)	1,4361 (10,7630)
Woche 48	266	44,4101 (11,6289)	2,6322 (10,7136)	249	44,5962 (11,7010)	1,5618 (11,7352)
Woche 96	254	45,6607 (11,5385)	3,7587 (10,7012)	238	44,2066 (11,6923)	0,9210 (12,2835)
Vitalität (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	272	47,0778 (9,5098)	0 (0)	272	47,5655 (10,0586)	0 (0)
Abbruchvisite	13	45,4115 (12,4714)	-0,9100 (7,2651)	23	44,6287 (10,3481)	-3,8061 (7,3366)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 24	270	48,8607 (9,4798)	1,7098 (7,5751)	260	48,8166 (10,4168)	0,8919 (8,0242)
Woche 48	266	49,6675 (9,9105)	2,5096 (7,9827)	250	49,1481 (10,5774)	1,4294 (8,7196)
Woche 96	254	50,5813 (9,1383)	3,2987 (8,1800)	237	49,3730 (9,8181)	1,5477 (9,0117)
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	272	42,7470 (10,6267)	0 (0)	272	43,2605 (11,3086)	0 (0)
Abbruchvisite	13	44,8508 (9,7541)	3,1454 (9,5277)	23	41,3561 (10,7651)	-1,0861 (8,2167)
Woche 24	270	44,2930 (9,9385)	1,4936 (8,9520)	260	44,4501 (11,1221)	0,8920 (9,3317)
Woche 48	266	45,0717 (10,4951)	2,2335 (9,5683)	250	45,4389 (10,5162)	1,8381 (9,8832)
Woche 96	254	45,2648 (9,6690)	2,4729 (10,3452)	237	45,2481 (10,6067)	1,5242 (10,3139)
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	272	43,1413 (12,9281)	0 (0)	272	44,6906 (12,3575)	0 (0)
Abbruchvisite	13	41,5654 (13,1740)	-3,2408 (10,8660)	23	39,7691 (14,5089)	-5,4948 (13,4257)
Woche 24	270	44,4556 (12,5313)	1,2876 (13,5478)	261	45,3313 (12,3320)	0,3631 (13,4945)
Woche 48	266	45,2820 (12,6048)	2,0991 (12,7532)	248	45,8686 (12,4035)	0,9769 (13,3187)
Woche 96	254	45,3458 (12,3244)	2,3225 (13,3712)	238	44,7624 (13,1436)	-0,0887 (14,4175)
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	272	44,5843 (10,3155)	0 (0)	272	44,7640 (10,0609)	0 (0)
Abbruchvisite	13	40,0185 (11,6935)	-3,3385 (11,8399)	23	42,7400 (9,3470)	-2,8326 (7,8277)
Woche 24	270	45,6172 (9,8137)	0,9851 (9,4443)	261	45,9274 (9,9756)	0,8322 (9,0456)
Woche 48	266	46,6892 (9,8848)	1,9798 (9,0450)	250	45,9769 (9,5915)	1,0424 (9,2111)
Woche 96	254	46,9009 (9,6640)	2,2016 (9,3298)	237	46,5329 (10,0610)	1,6492 (9,8322)

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

Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn^a
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.					

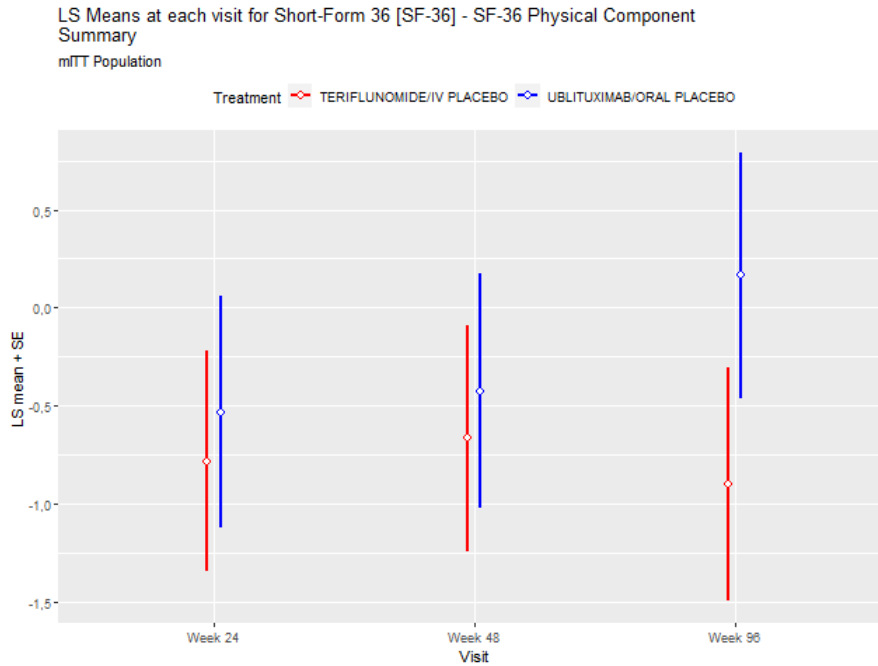


Abbildung 207: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores PCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

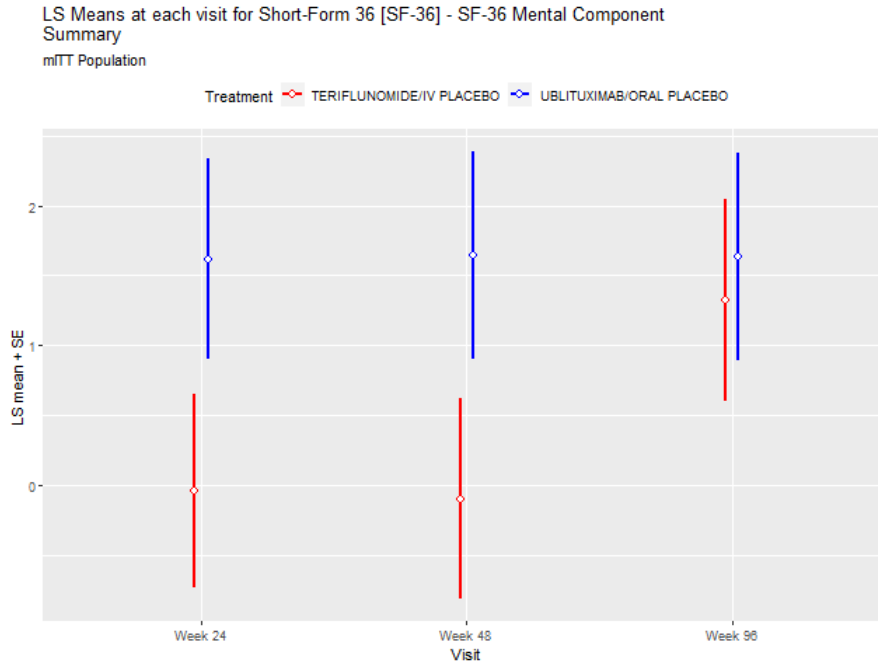


Abbildung 208: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores MCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

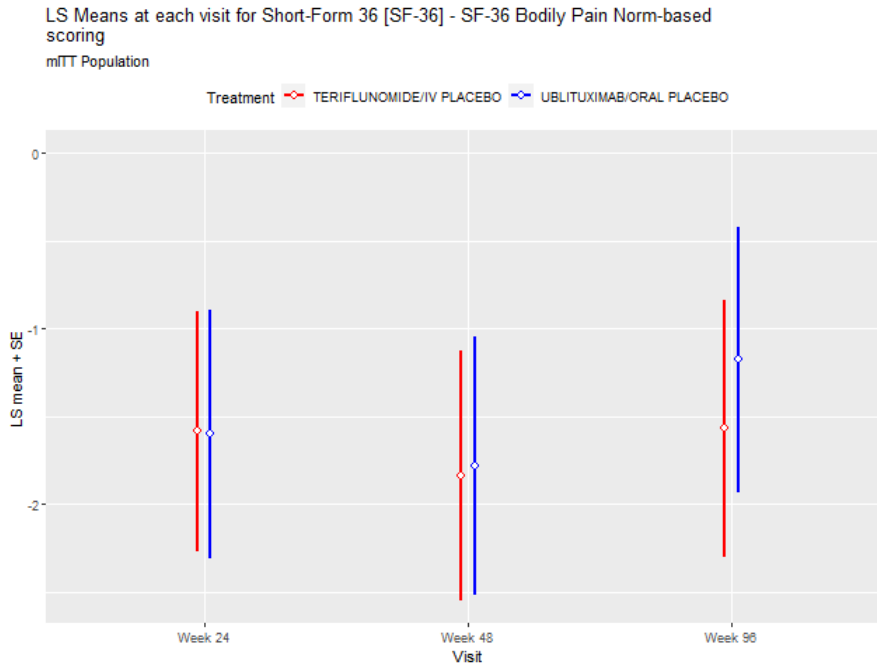


Abbildung 209: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Schmerzen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

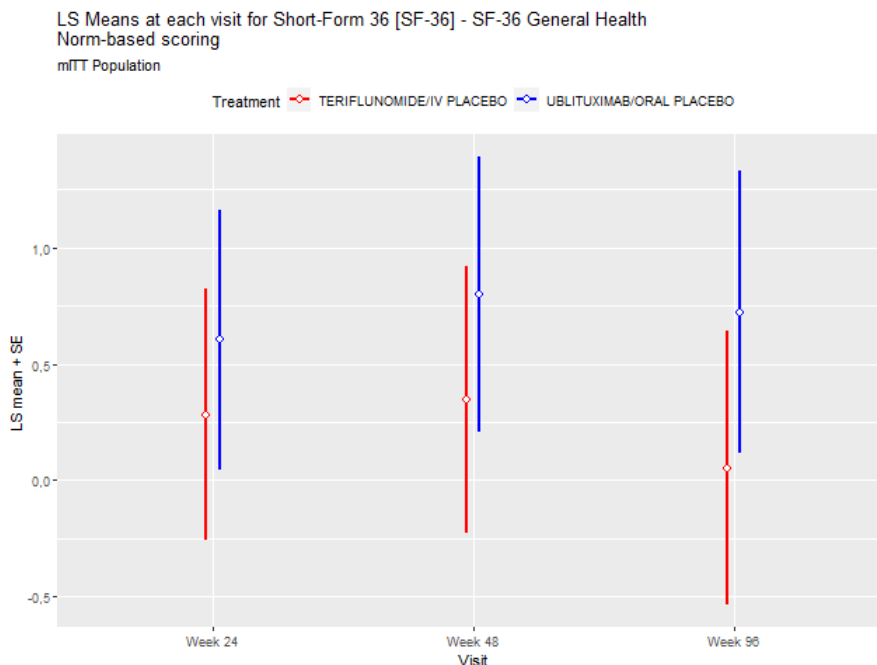


Abbildung 210: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

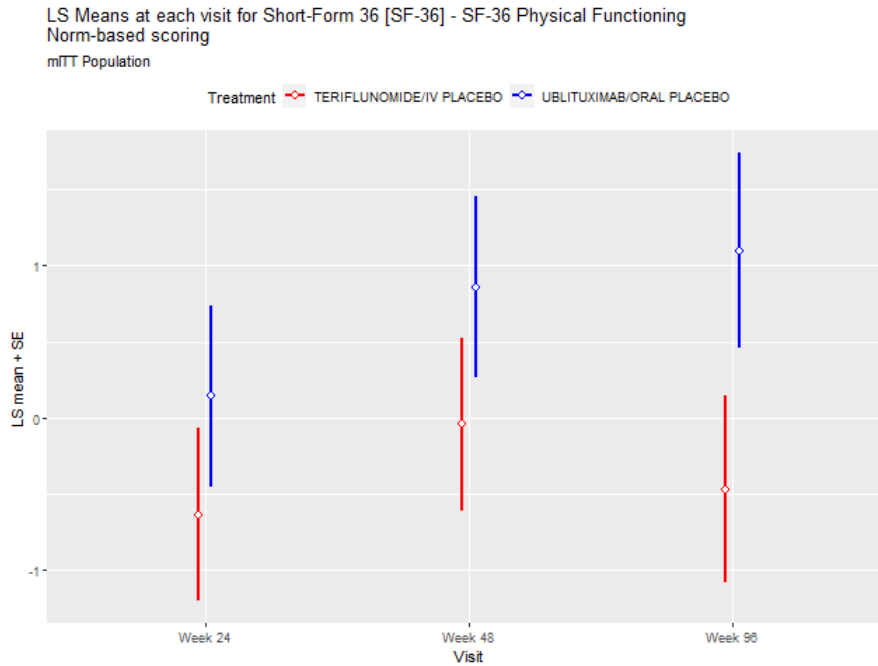


Abbildung 211: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Funktionsfähigkeit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

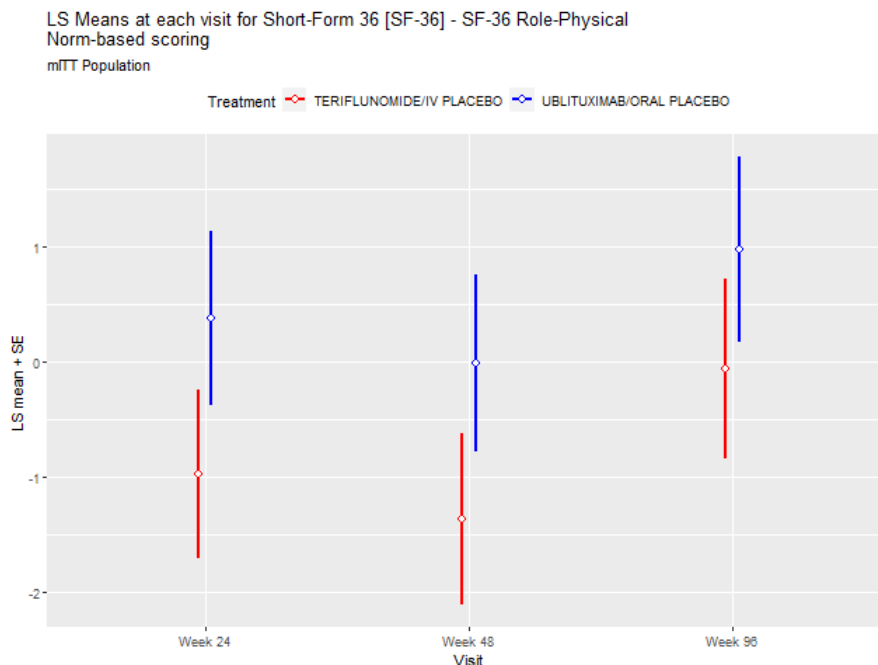


Abbildung 212: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rollenfunktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

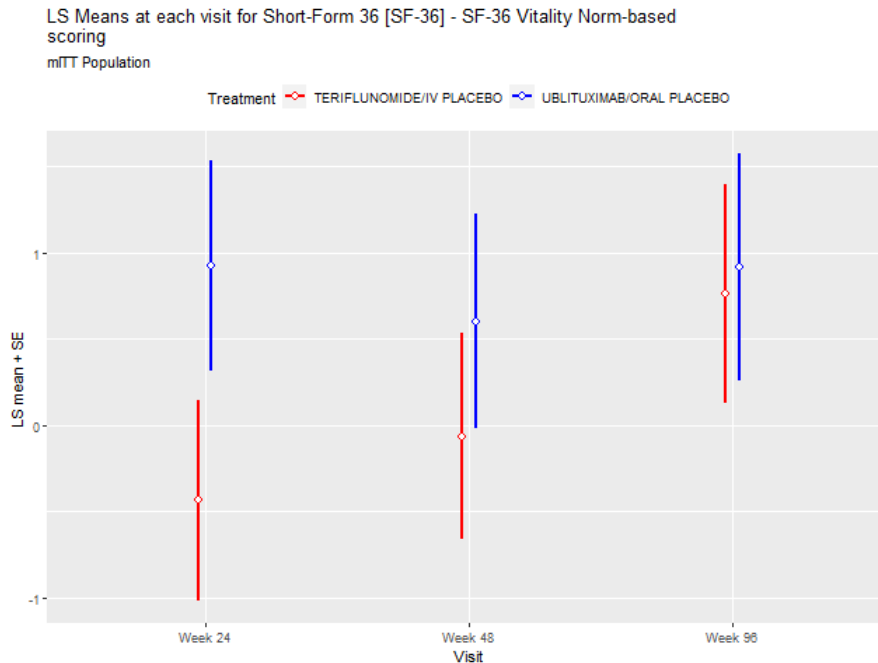


Abbildung 213: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Vitalität)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

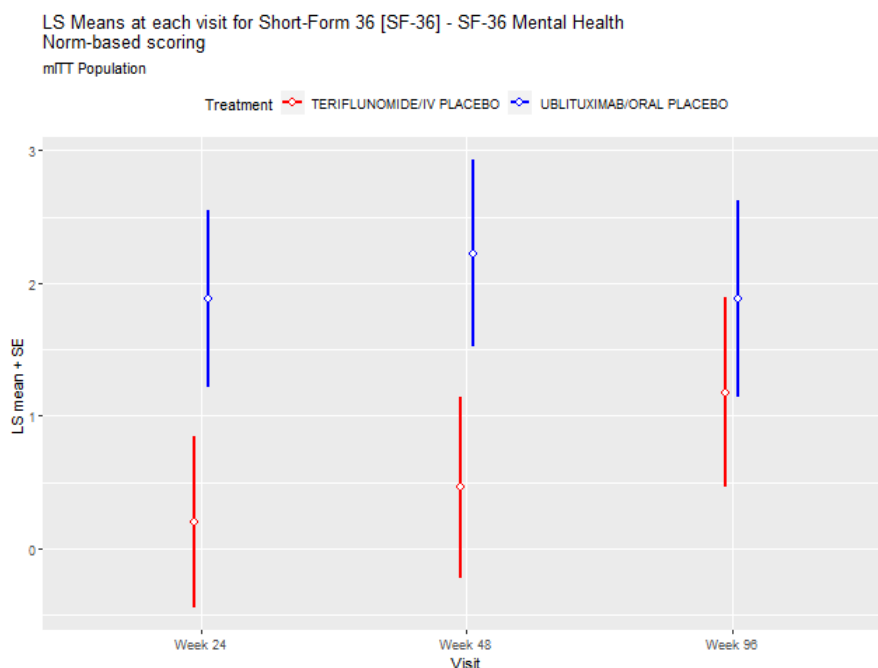


Abbildung 214: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Psychisches Wohlbefinden)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

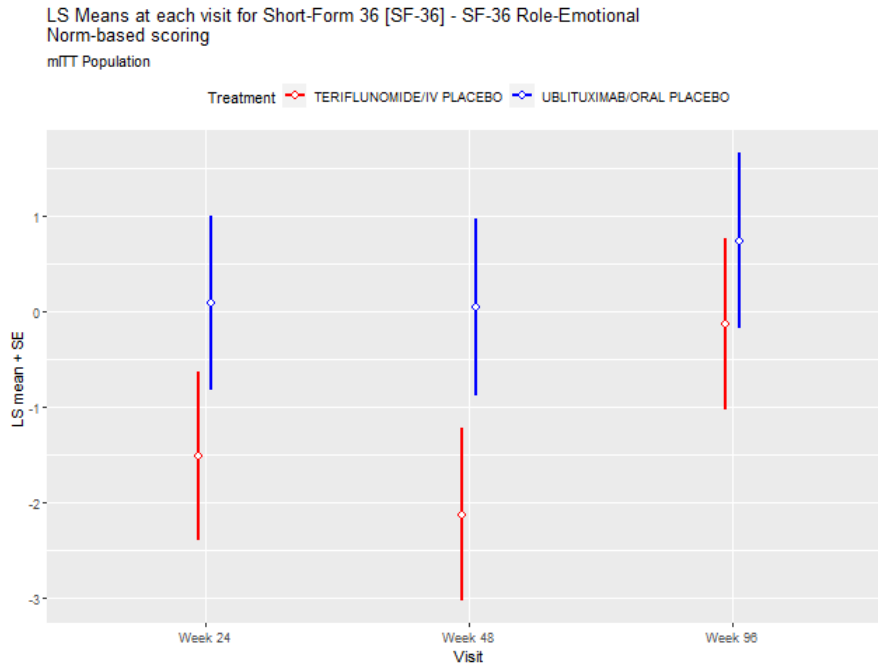


Abbildung 215: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rollenfunktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

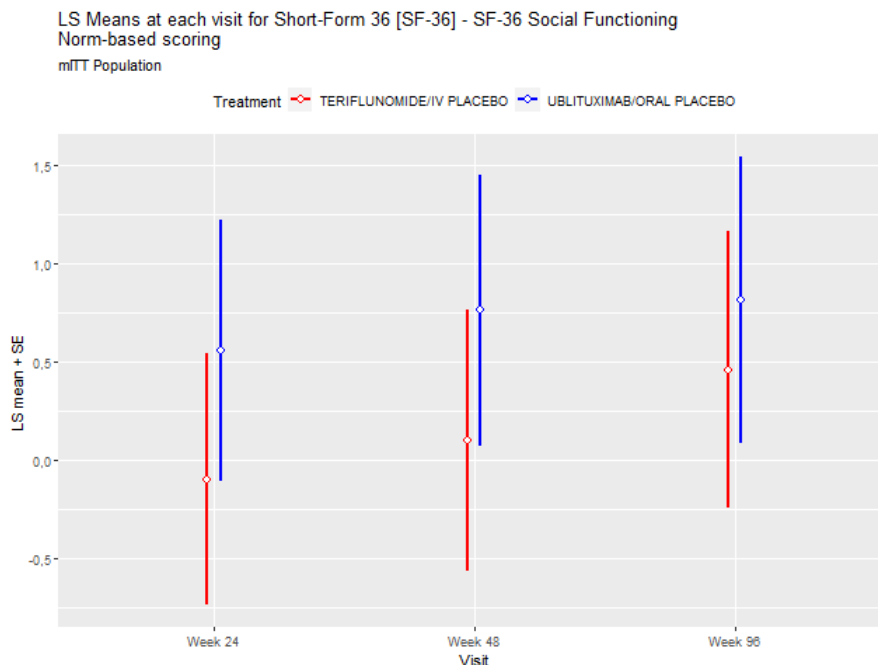


Abbildung 216: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

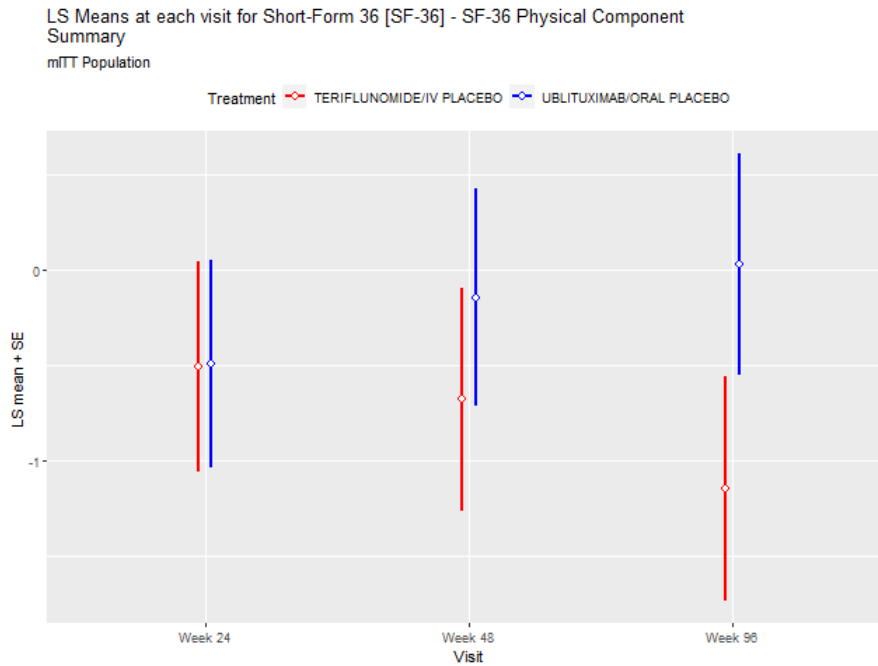


Abbildung 217: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores PCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

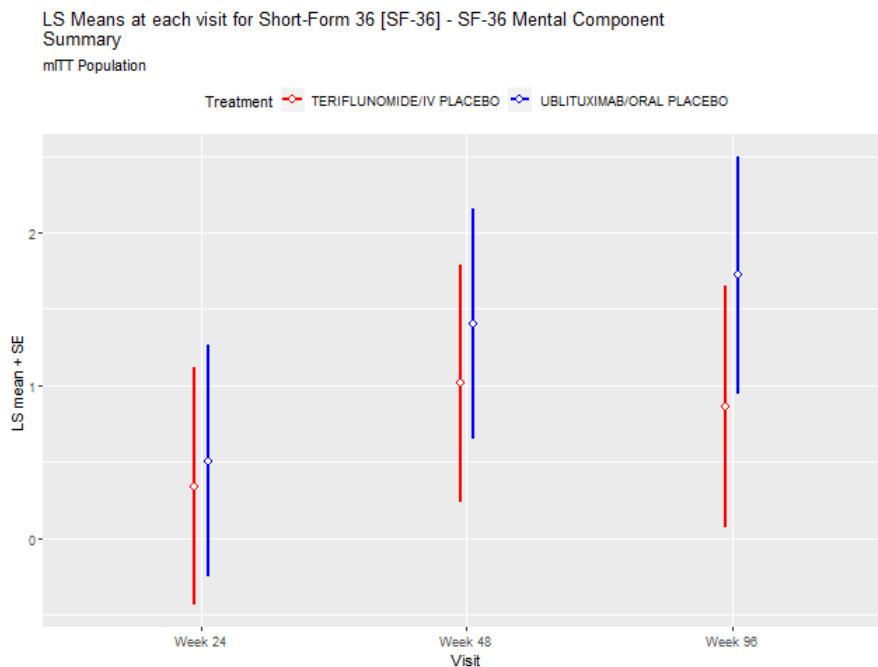


Abbildung 218: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores MCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

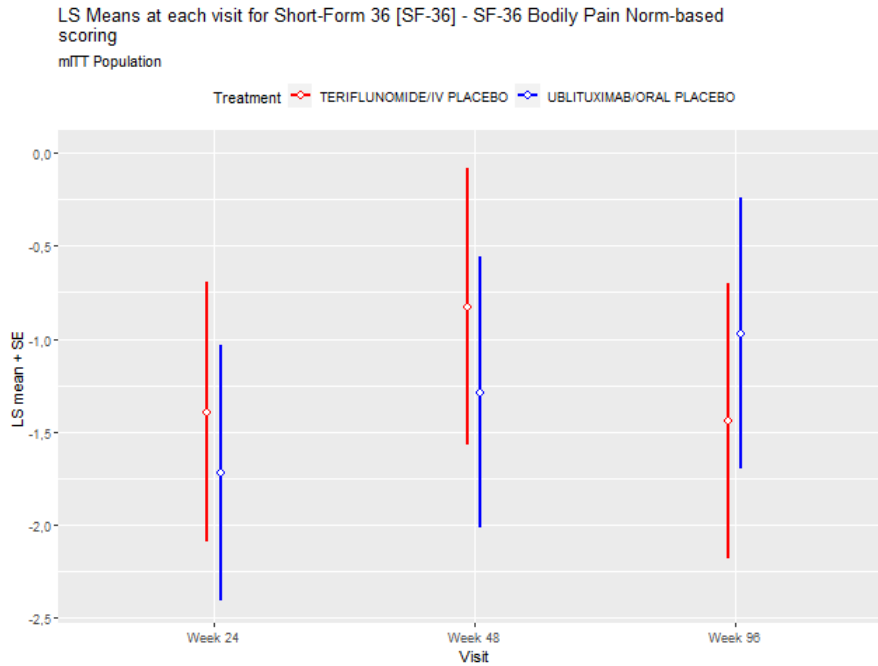


Abbildung 219: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Schmerzen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

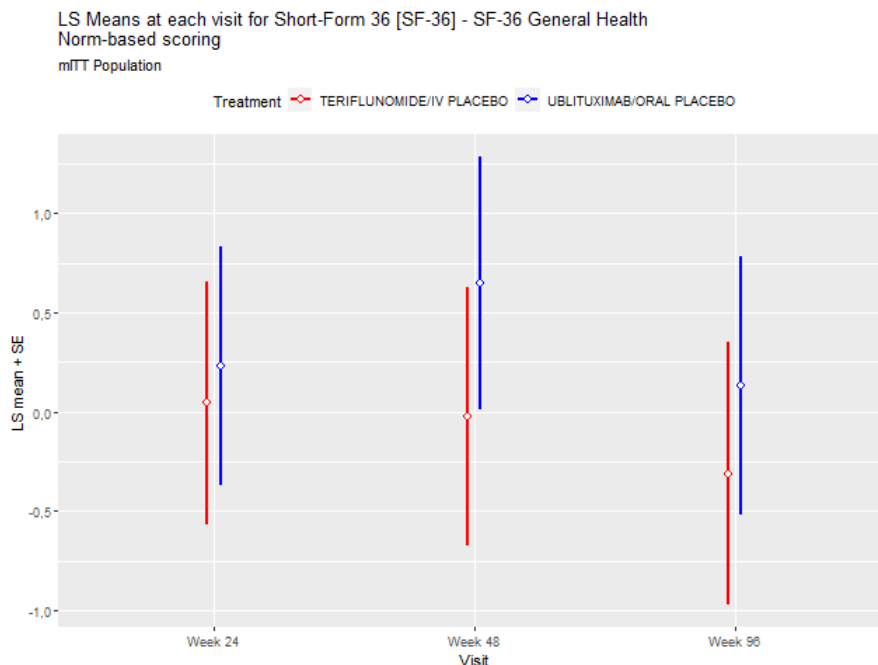


Abbildung 220: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

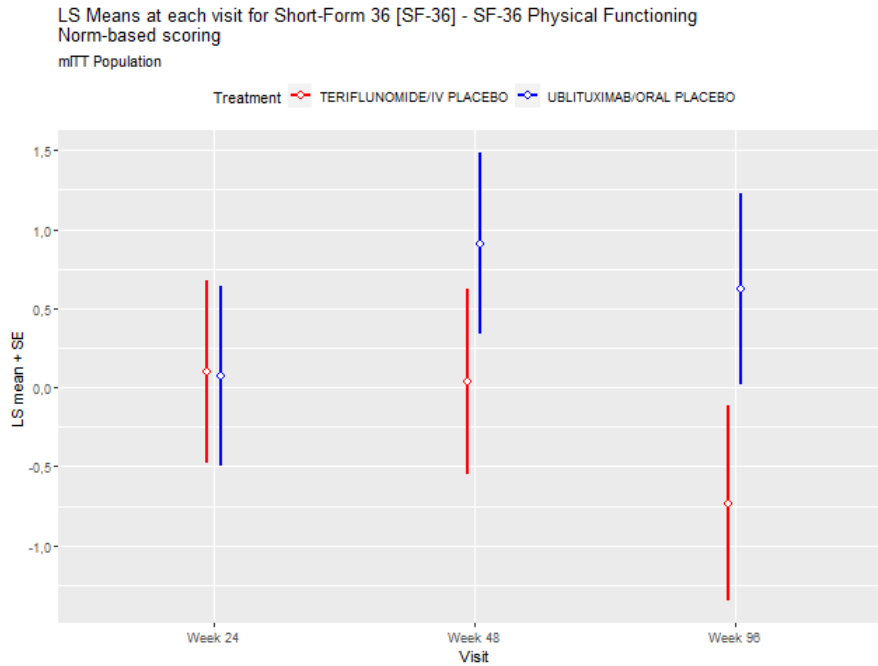


Abbildung 221: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Funktionsfähigkeit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

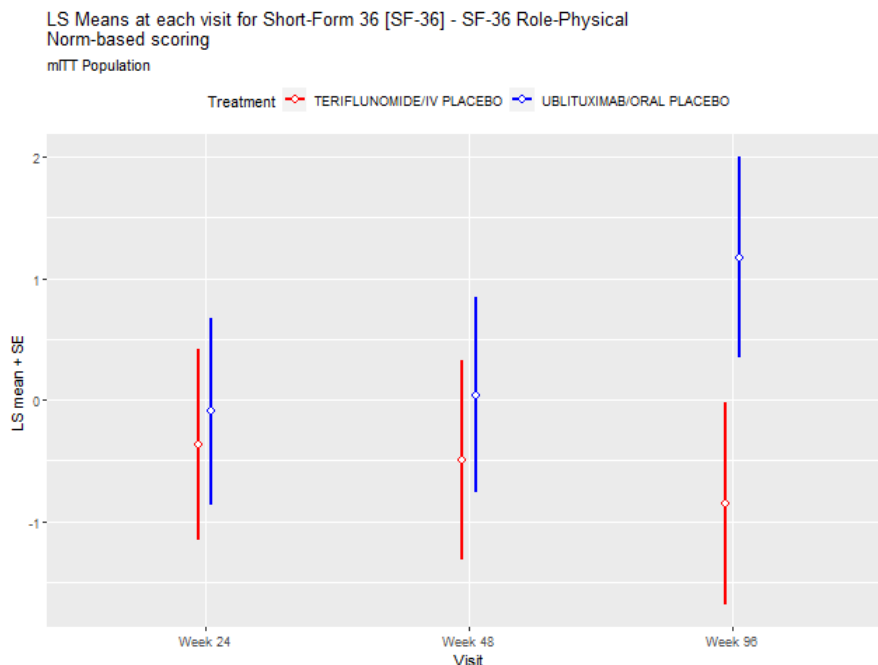


Abbildung 222: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rollenfunktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

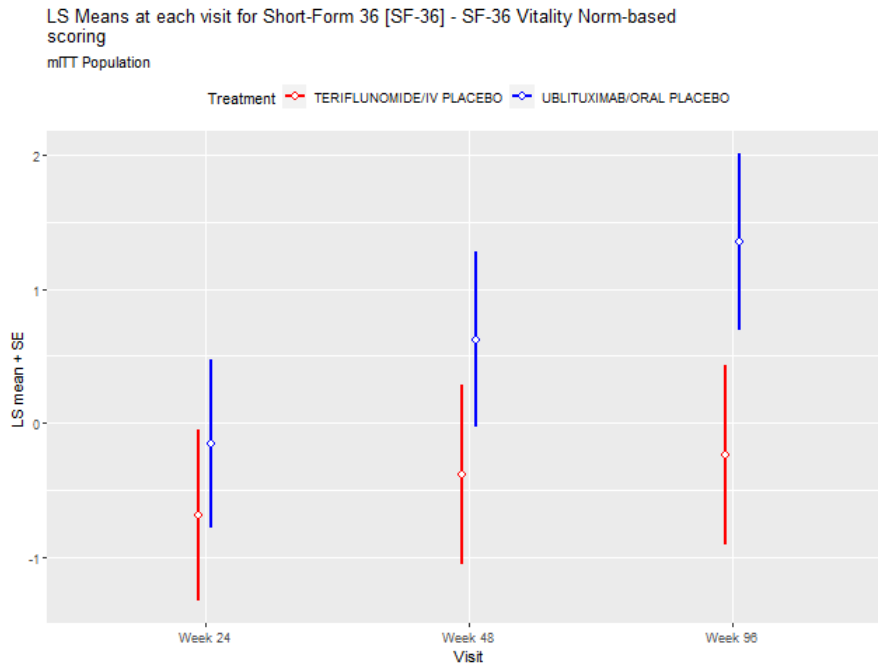


Abbildung 223: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Vitalität)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

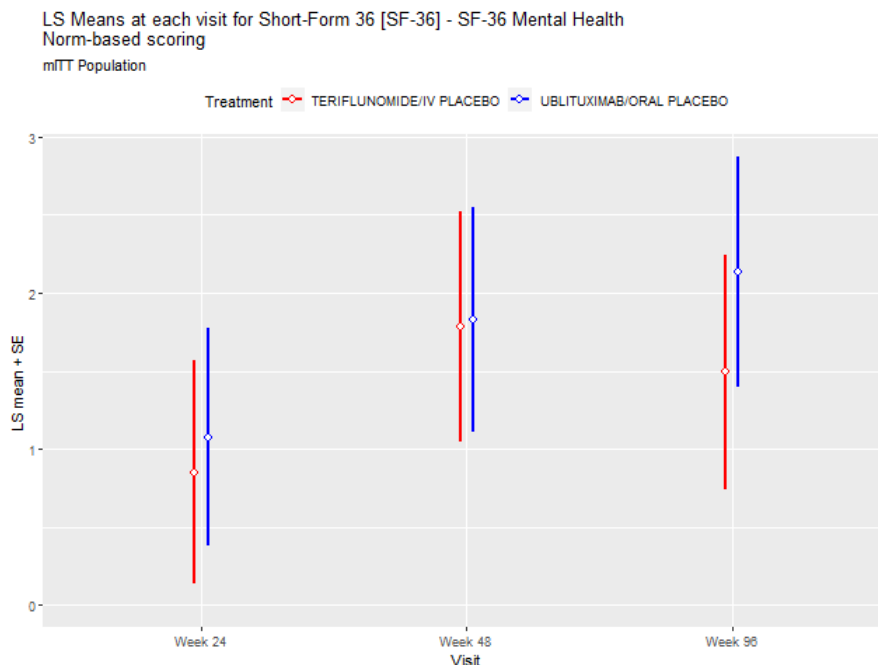


Abbildung 224: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Psychisches Wohlbefinden)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

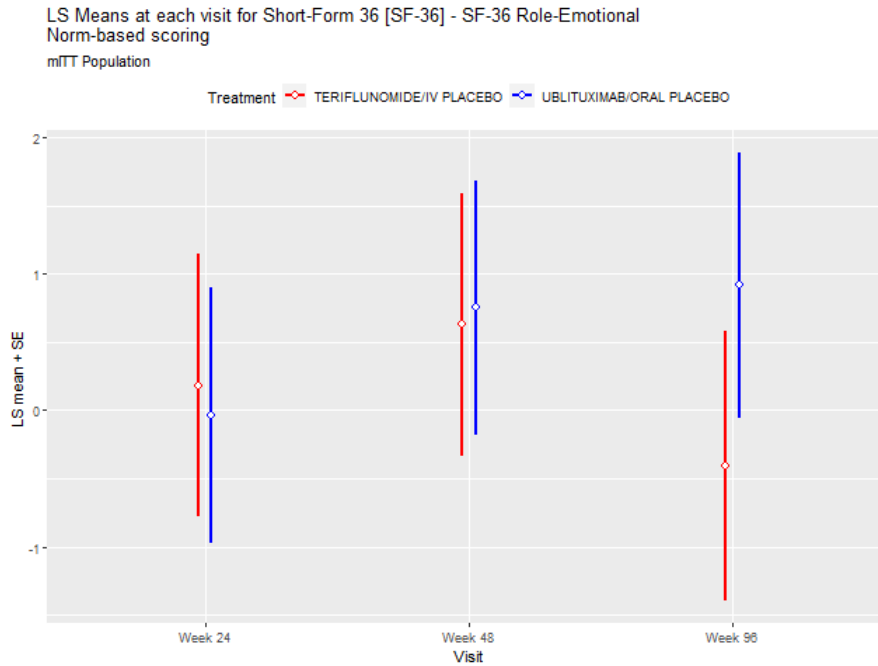


Abbildung 225: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rollenfunktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

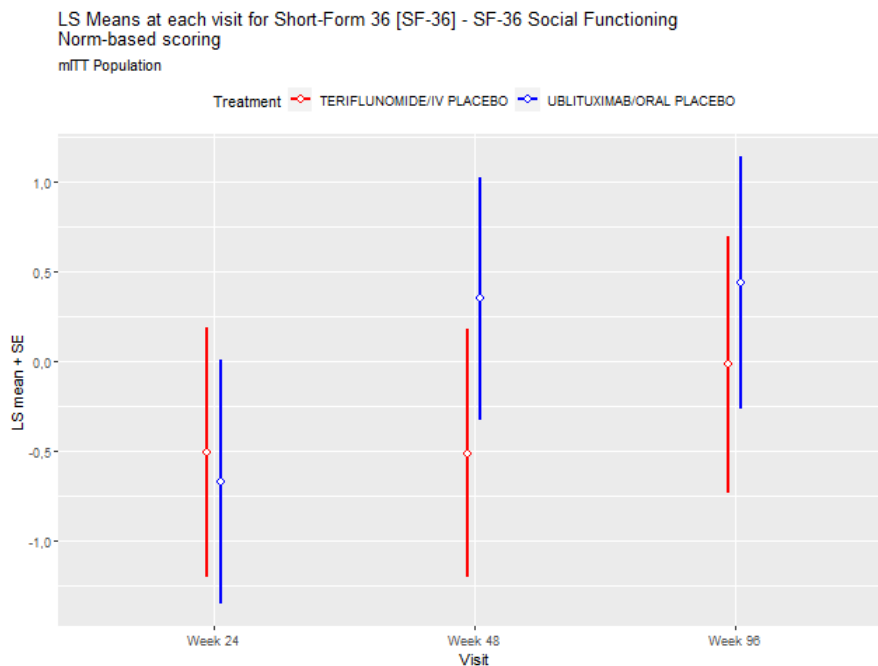


Abbildung 226: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

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

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I	N =271	N =274			
PCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	44,507 (9,350)	46,059 (9,729)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,164 [-1,061; 1,389]	-0,900 [-2,073; 0,273]	1,064 [-0,192; 2,320]	0,097	0,072 [-0,097; 0,241]
MCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	43,376 (10,627)	44,031 (11,034)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,632 [0,174; 3,090]	1,321 [-0,096; 2,738]	0,310 [-1,223; 1,844]	0,691	0,017 [-0,152; 0,186]
Physische Schmerzen (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	49,921 (10,720)	51,192 (11,139)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,177 [-2,666; 0,312]	-1,567 [-3,006; -0,129]	0,391 [-1,188; 1,969]	0,627	0,021 [-0,148; 0,190]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	268	273			
Studienbeginn, MW (SD)	40,567 (8,596)	41,518 (9,493)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,722 [-0,469; 1,913]	0,052 [-1,103; 1,208]	0,670 [-0,602; 1,941]	0,301	0,045 [-0,124; 0,214]
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	42,406 (10,782)	44,704 (10,866)			

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,102 [-0,155; 2,358]	-0,471 [-1,671; 0,729]	1,573 [0,273; 2,872]	0,018	0,102 [-0,066; 0,272]
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	41,726 (11,838)	42,408 (11,755)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,977 [-0,605; 2,558]	-0,056 [-1,590; 1,478]	1,033 [-0,661; 2,726]	0,232	0,052 [-0,117; 0,221]
Vitalität (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	46,571 (9,346)	48,048 (10,432)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,915 [-0,377; 2,206]	0,761 [-0,481; 2,002]	0,154 [-1,213; 1,521]	0,825	0,010 [-0,159; 0,179]
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	42,207 (10,563)	43,878 (10,757)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,882 [0,435; 3,328]	1,176 [-0,228; 2,581]	0,705 [-0,862; 2,272]	0,377	0,038 [-0,131; 0,207]
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	43,110 (13,174)	42,877 (13,441)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,734 [-1,065; 2,532]	-0,140 [-1,892; 1,612]	0,873 [-1,013; 2,760]	0,364	0,039 [-0,130; 0,208]
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
N	267	273			
Studienbeginn, MW (SD)	42,702 (10,194)	43,994 (10,233)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,814 [-0,613; 2,241]	0,460 [-0,921; 1,842]	0,354 [-1,182; 1,890]	0,651	0,019 [-0,149; 0,189]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE II	N = 272	N = 272			
PCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	45,844 (10,018)	46,003 (10,117)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,027 [-1,112; 1,165]	-1,150 [-2,308; 0,007]	1,177 [-0,014; 2,369]	0,053	0,083 [-0,085; 0,253]
MCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	43,613 (10,980)	44,801 (11,051)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,721 [0,203; 3,239]	0,864 [-0,690; 2,418]	0,857 [-0,725; 2,439]	0,288	0,046 [-0,123; 0,215]
Physische Schmerzen (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	50,288 (10,571)	51,263 (11,346)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-0,970 [-2,404; 0,465]	-1,442 [-2,897; 0,013]	0,472 [-1,024; 1,969]	0,536	0,027 [-0,142; 0,196]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	41,438 (8,851)	41,698 (9,015)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,130 [-1,147; 1,408]	-0,311 [-1,614; 0,992]	0,441 [-0,909; 1,791]	0,521	0,028 [-0,141; 0,197]
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	45,065 (10,930)	44,605 (10,900)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,622 [-0,566; 1,810]	-0,735 [-1,948; 0,478]	1,357 [0,120; 2,594]	0,032	0,093 [-0,076; 0,262]

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	41,759 (11,626)	43,044 (11,537)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,175 [-0,440; 2,790]	-0,853 [-2,496; 0,789]	2,028 [0,301; 3,755]	0,021	0,099 [-0,069; 0,269]
Vitalität (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	47,078 (9,510)	47,698 (9,942)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,351 [0,062; 2,640]	-0,239 [-1,548; 1,069]	1,590 [0,264; 2,917]	0,019	0,101 [-0,067; 0,271]
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	42,747 (10,627)	43,434 (11,120)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	2,132 [0,684 ; 3,579]	1,492 [0,010; 2,974]	0,640 [-0,889; 2,168]	0,411	0,035 [-0,133; 0,204]
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	43,141 (12,928)	44,885 (12,276)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,914 [-0,985; 2,814]	-0,408 [-2,350 ; 1,534]	1,323 [-0,716; 3,361]	0,203	0,055 [-0,114; 0,224]
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	272	269			
Studienbeginn, MW (SD)	44,584 (10,316)	44,969 (9,856)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,435 [-0,942; 1,811]	-0,017 [-1,419; 1,385]	0,452 [-0,989; 1,892]	0,538	0,026 [-0,142; 0,196]
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					

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

Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				

SF-36 - Ergebnisse der gepoolten Analyse

Title: Standardized Mean Difference:- SF-36 Physical Component Summary

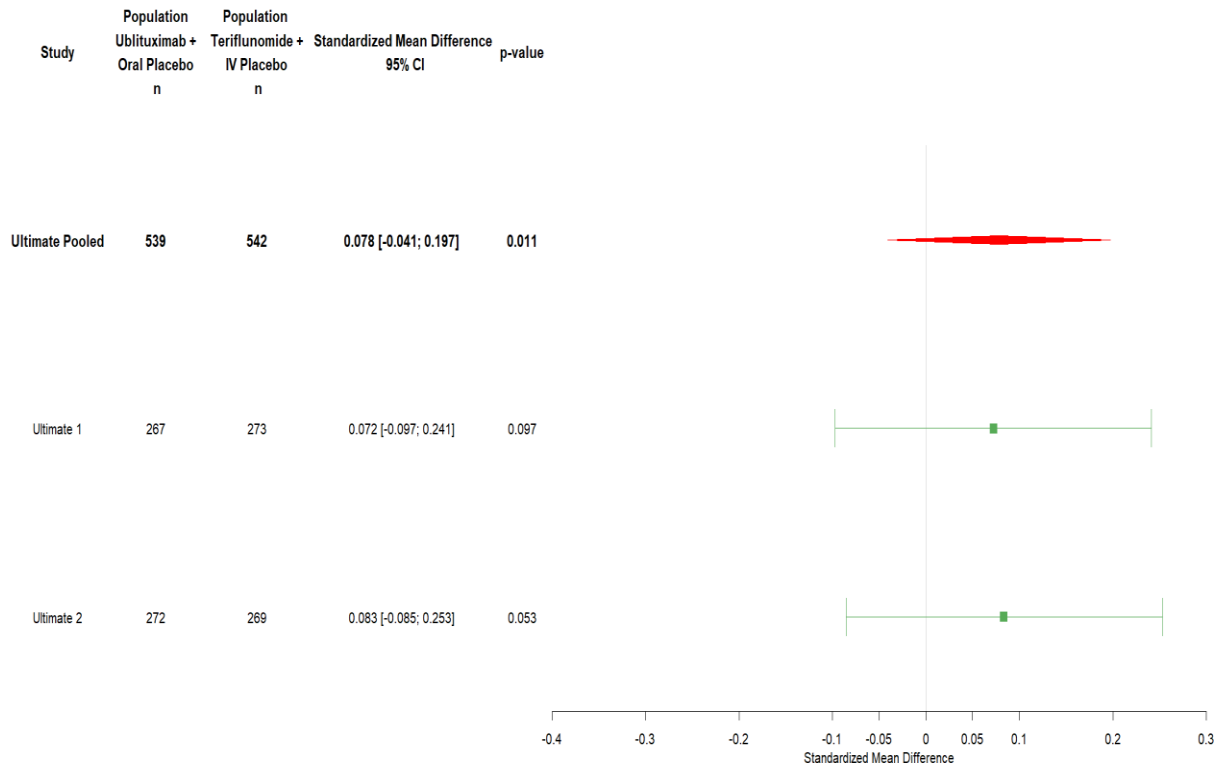


Abbildung 227: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (PCS)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

Title: Standardized Mean Difference- SF-36 Mental Component Summary

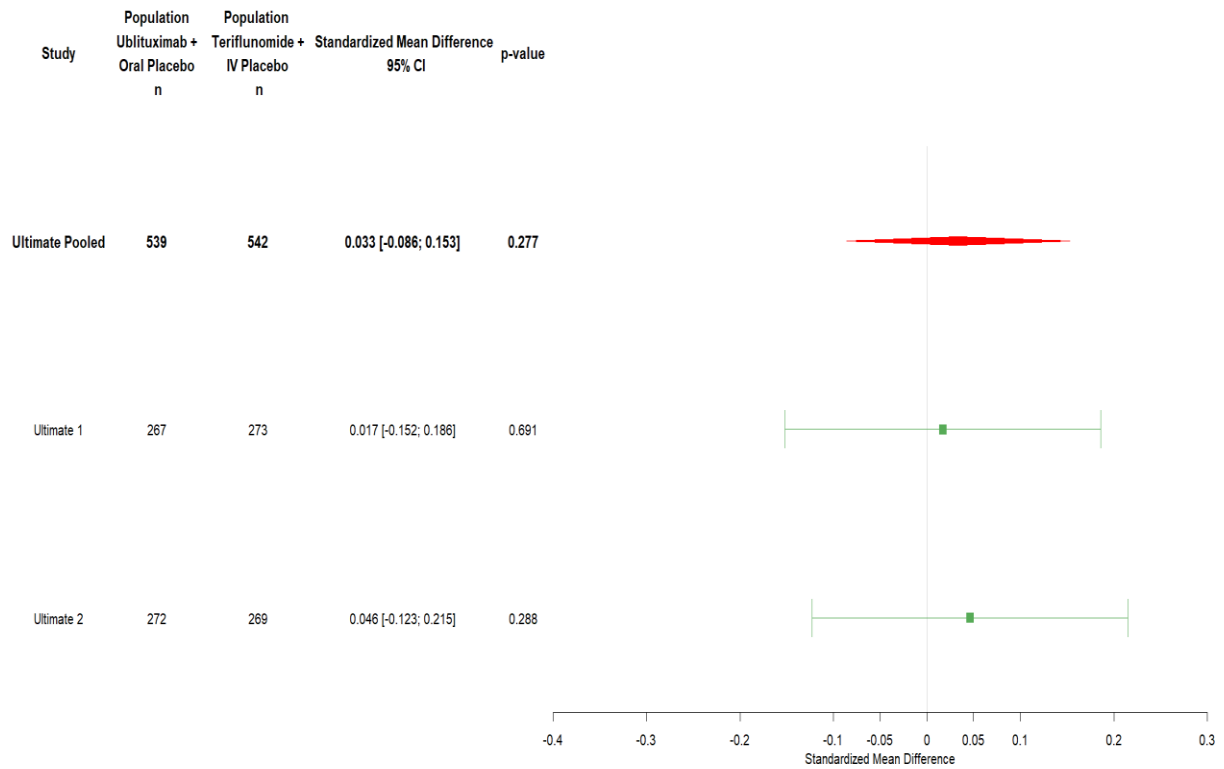


Abbildung 228: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (MCS)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

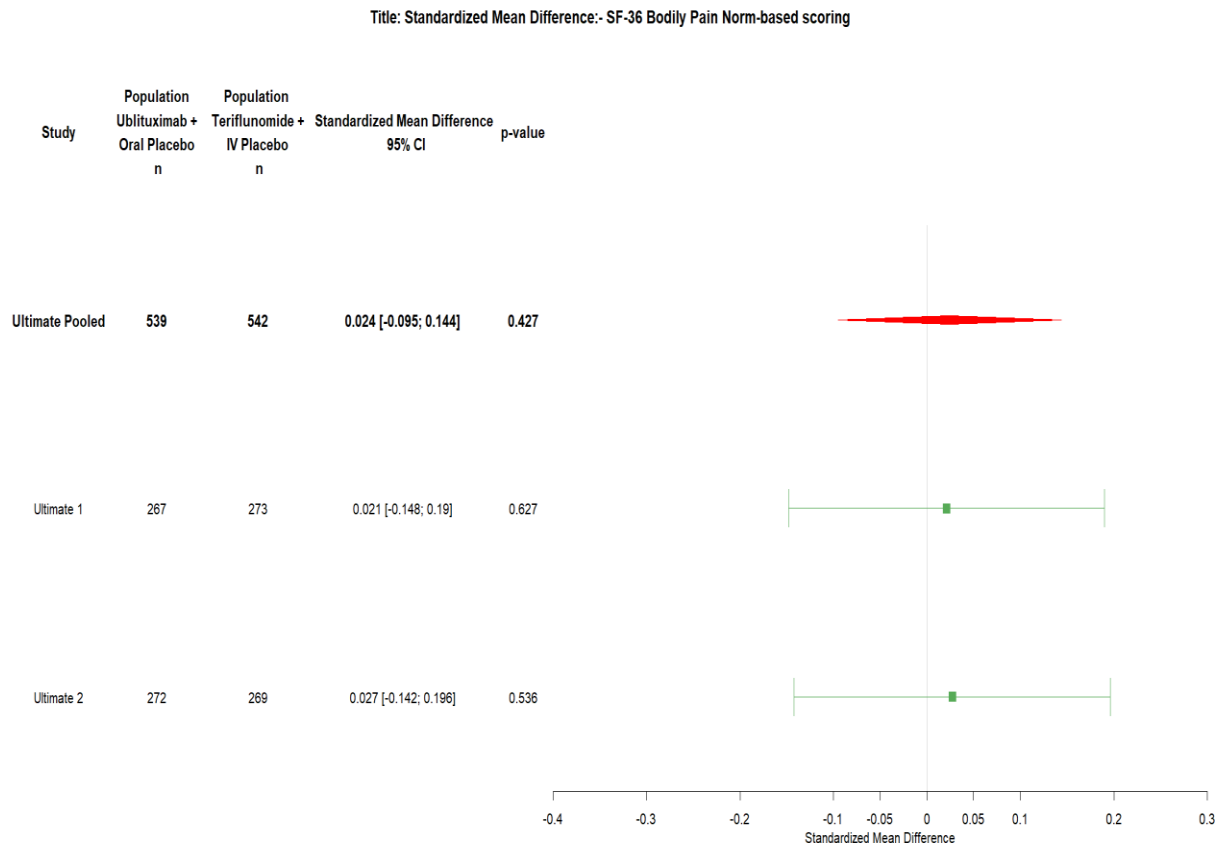


Abbildung 229: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Physische Schmerzen)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

Title: Standardized Mean Difference- SF-36 General Health Norm-based scoring

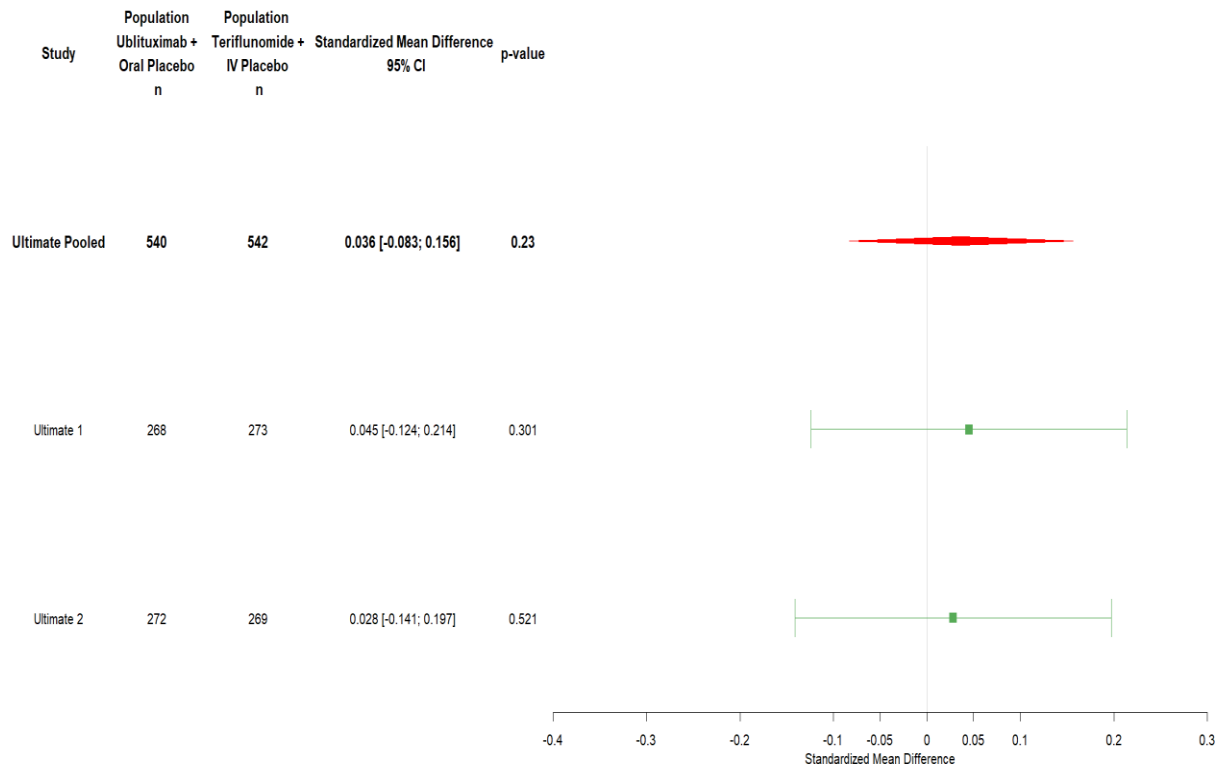


Abbildung 230: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

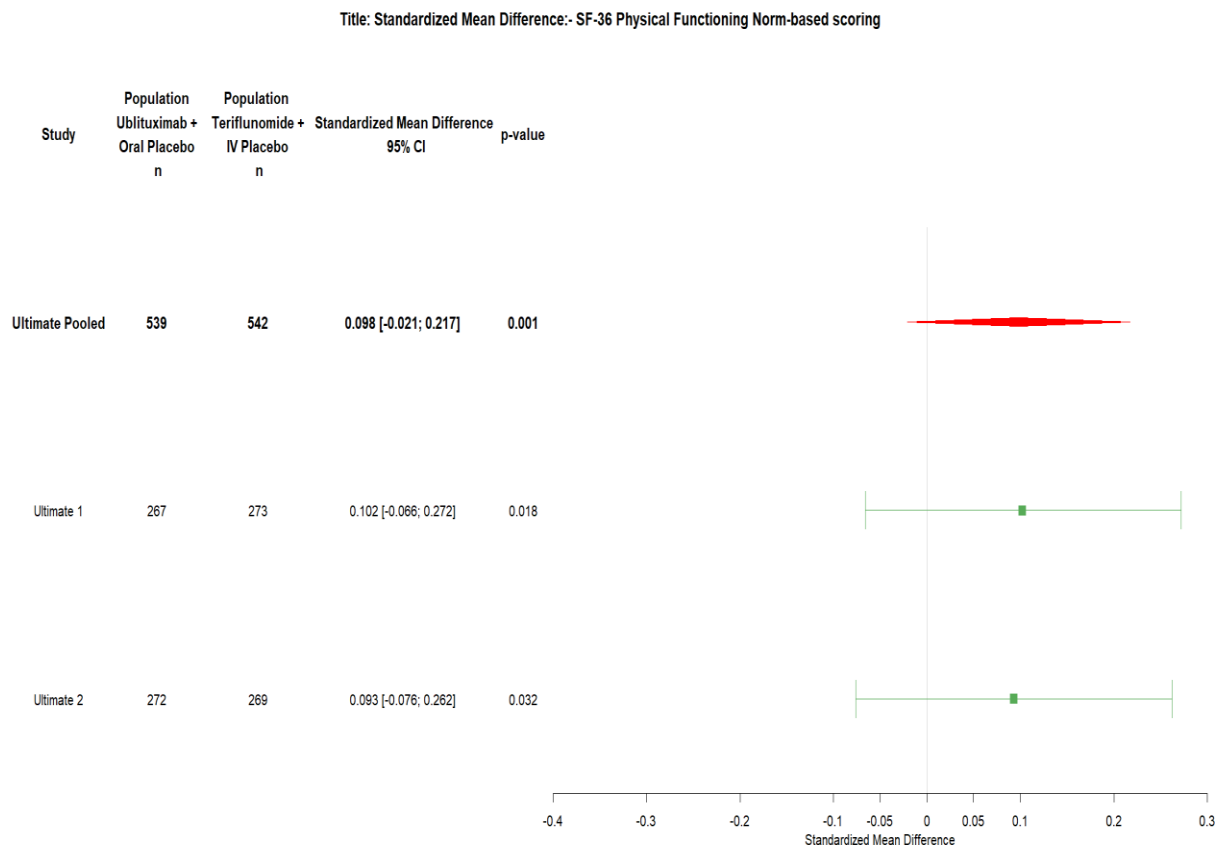


Abbildung 231: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Physische Funktionsfähigkeit)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

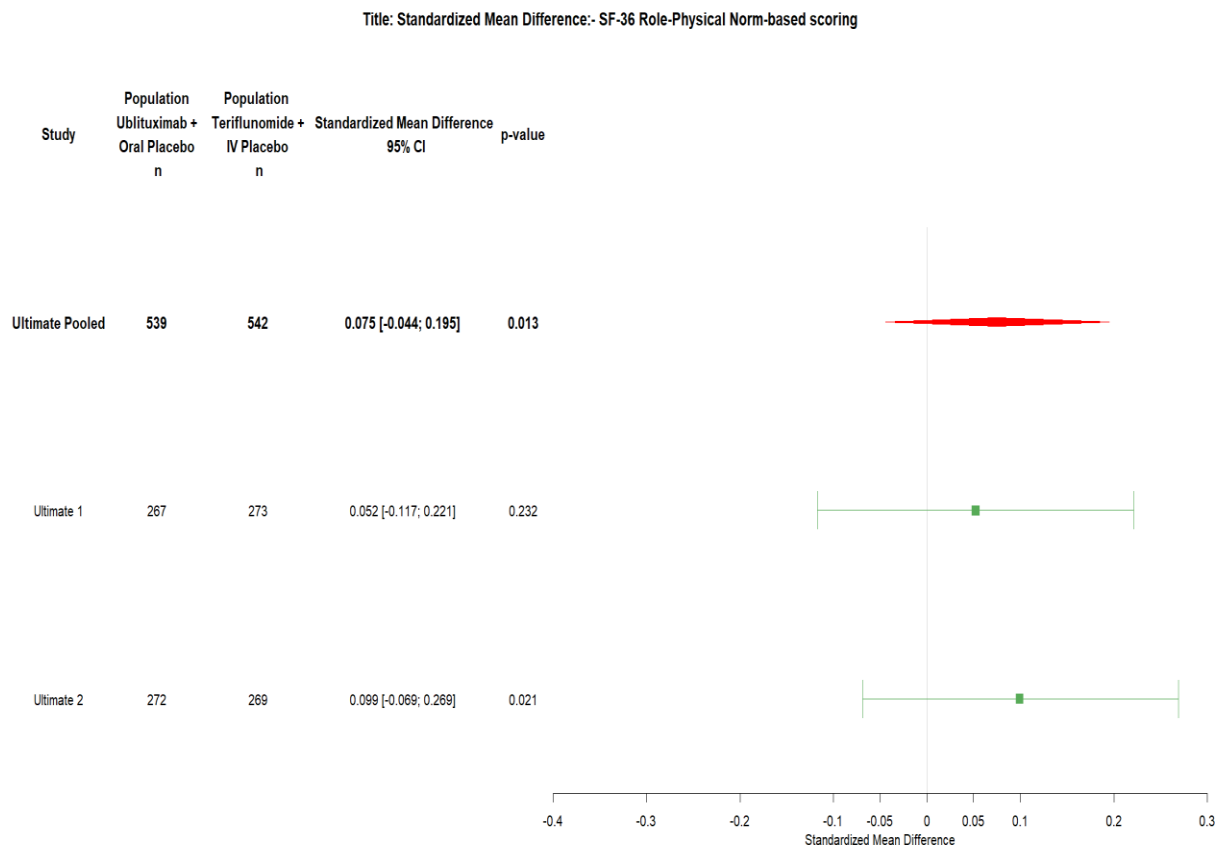


Abbildung 232: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Physische Rollenfunktion)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

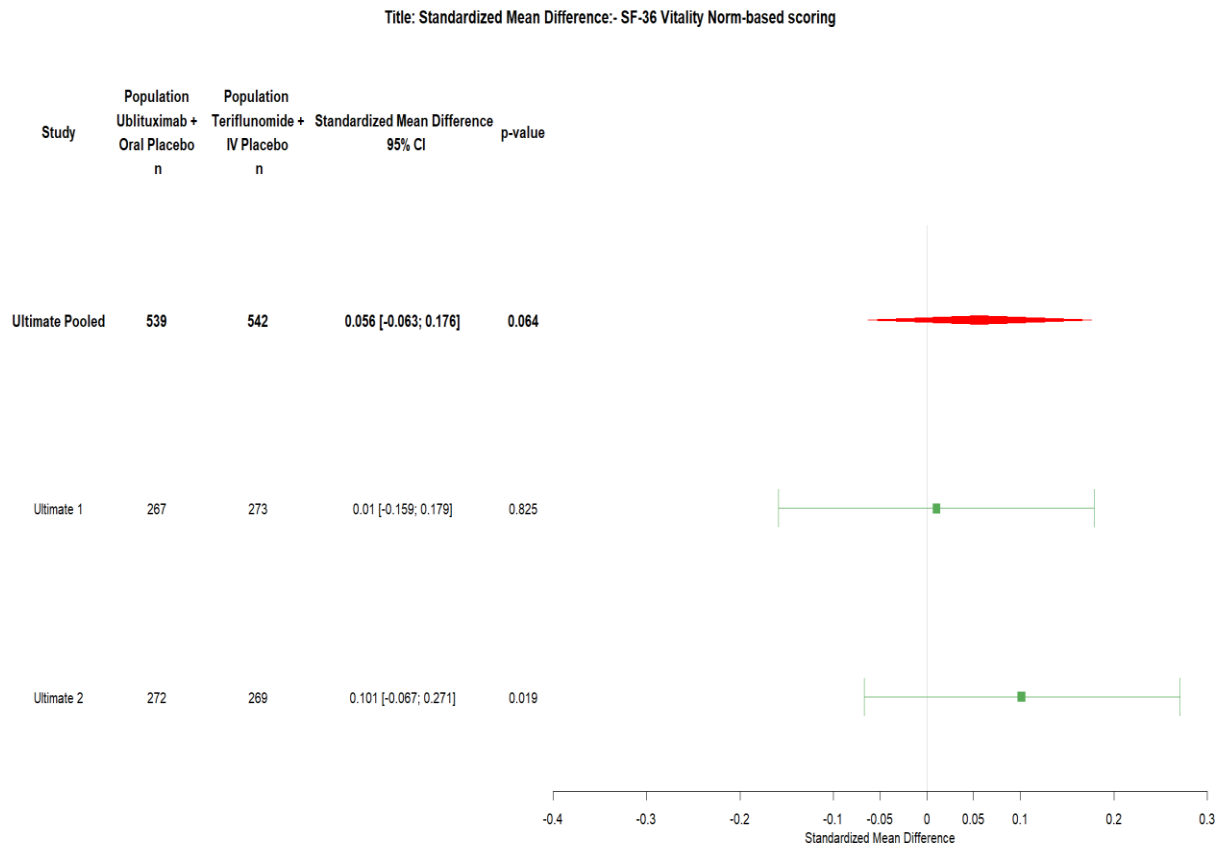


Abbildung 233: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Vitalität)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

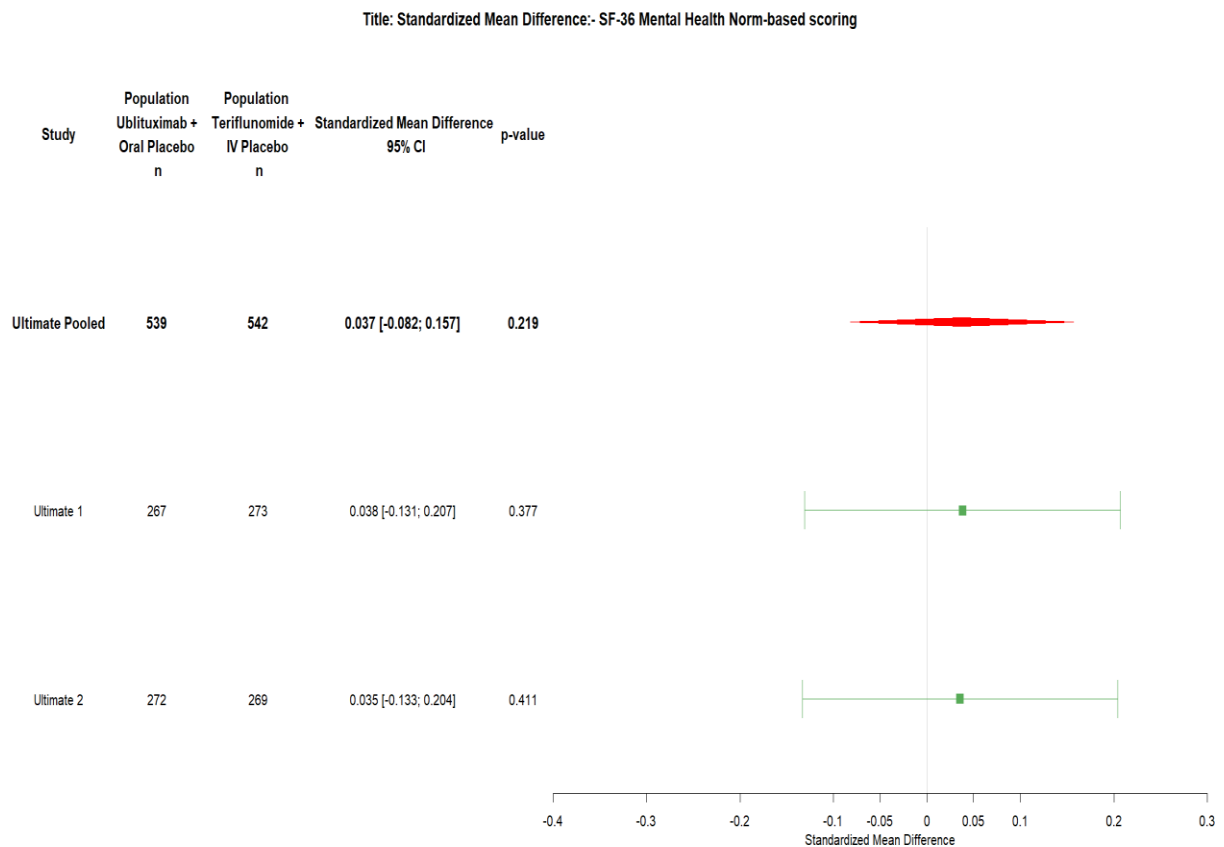


Abbildung 234: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Psychisches Wohlbefinden)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

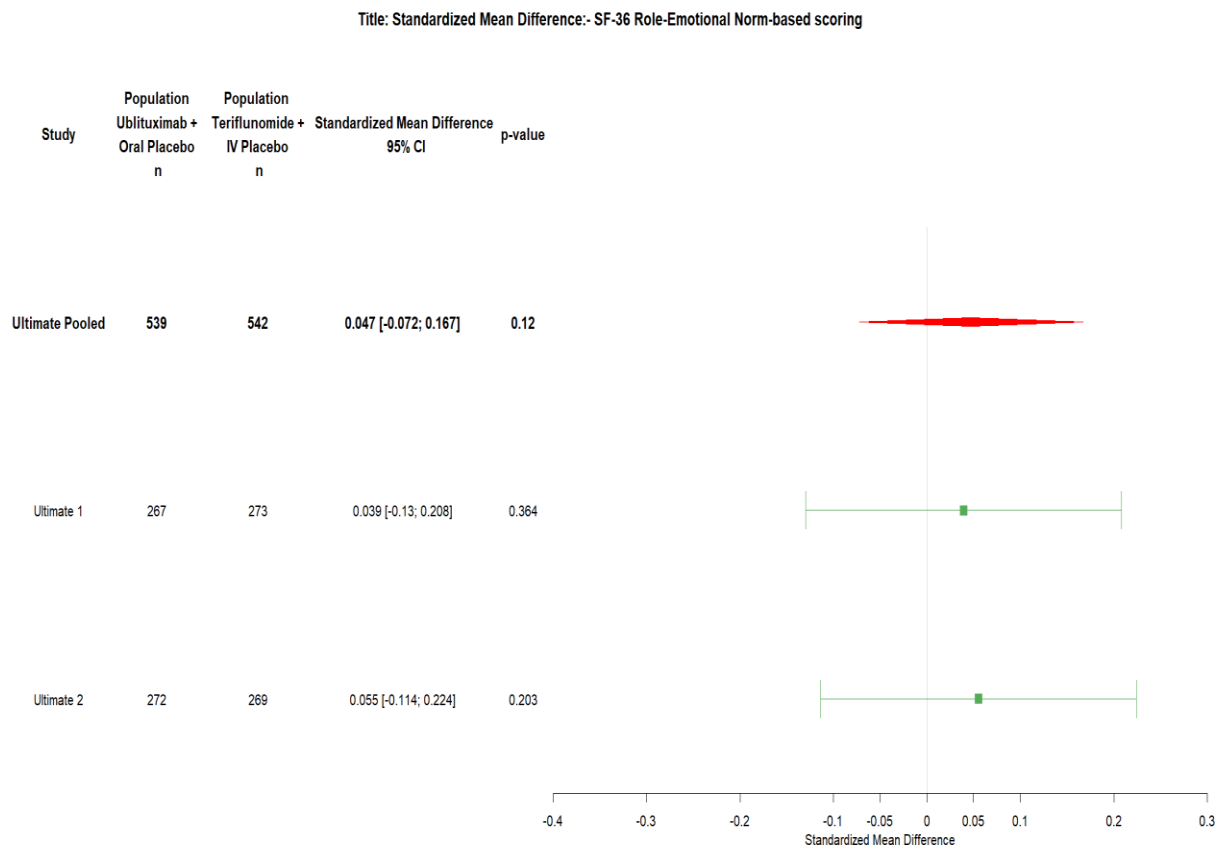


Abbildung 235: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Emotionale Rollenfunktion)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

Title: Standardized Mean Difference:- SF-36 Social Functioning Norm-based scoring

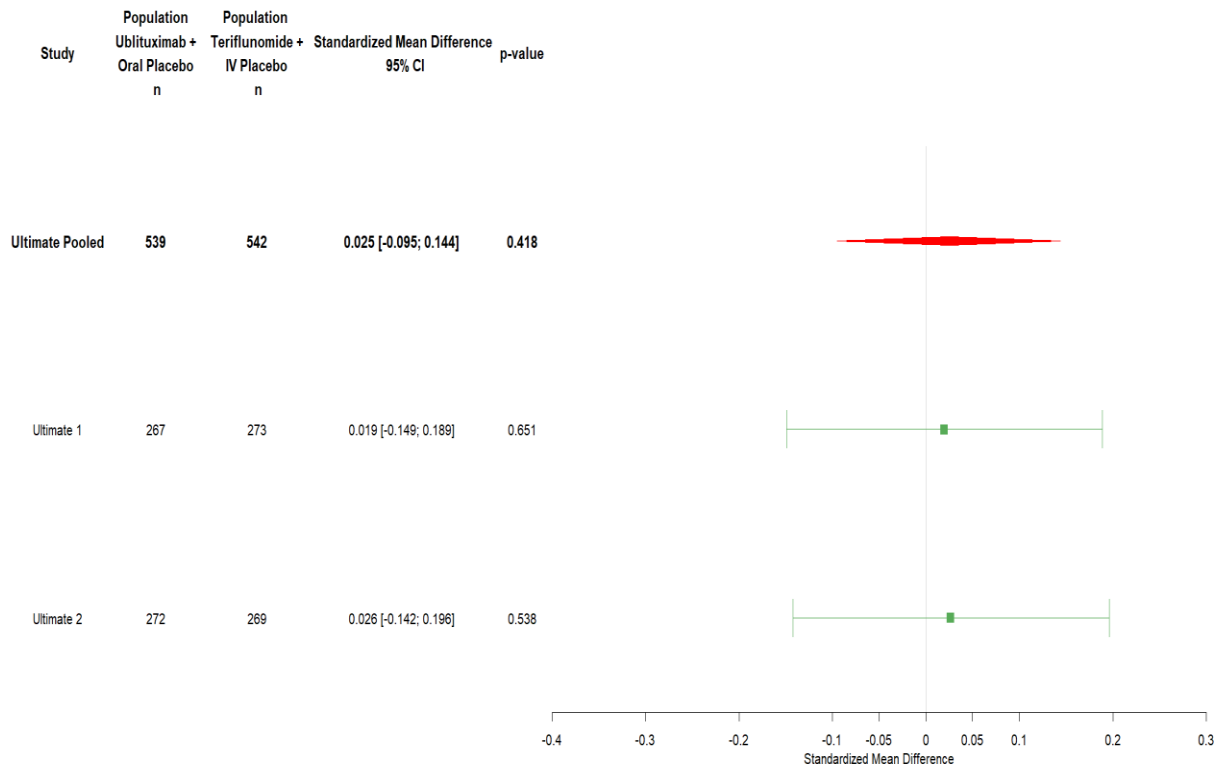


Abbildung 236: Gepoolte Analyse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Soziale Funktionsfähigkeit)* aus RCT; Ublituximab versus Teriflunomid

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

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
ULTIMATE I und II	N = 543			N = 546		
PCS (Summenscore)						
Studienbeginn	542	45,1489 (9,6989)	0 (0)	546	45,9701 (9,9254)	0 (0)
Abbruchvisite	33	40,0209 (11,3241)	-2,9891 (7,4278)	39	42,7879 (9,5428)	-1,8479 (6,3281)
Woche 24	528	46,9509 (9,7143)	1,7978 (6,8996)	528	47,4449 (10,0313)	1,2513 (6,9068)
Woche 48	519	47,2932 (9,9383)	1,9866 (7,2005)	510	47,4555 (10,1297)	1,2742 (7,5298)
Woche 96	493	47,8539 (9,6635)	2,4291 (7,3284)	487	47,1876 (10,1777)	0,9438 (7,9939)
MCS (Summenscore)						
Studienbeginn	542	43,4229 (10,8134)	0 (0)	546	44,3339 (11,1182)	0 (0)
Abbruchvisite	33	41,6770 (13,3329)	-1,6585 (10,2183)	39	40,9415 (11,8813)	-3,4859 (7,7789)
Woche 24	528	45,4447 (10,6844)	1,8158 (10,1789)	528	45,0227 (11,0455)	0,5177 (9,2849)
Woche 48	519	45,9566 (10,7714)	2,3549 (10,2493)	510	45,3166 (10,9056)	0,9378 (9,7305)
Woche 96	493	46,1065 (9,9109)	2,6058 (10,3676)	487	45,9421 (10,8985)	1,5524 (10,3831)
Physische Schmerzen (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	542	50,0622 (10,6351)	0 (0)	546	51,1579 (11,2709)	0 (0)
Abbruchvisite	33	45,1270 (13,4882)	-3,7627 (9,7760)	39	46,7403 (13,6118)	-2,1090 (12,0164)
Woche 24	530	51,3658 (10,4515)	1,2187 (9,3463)	529	52,2254 (10,5043)	0,7819 (9,1544)
Woche 48	519	51,5958 (10,7068)	1,3309 (9,0361)	511	52,3996 (11,3976)	0,9932 (10,6536)
Woche 96	493	52,1757 (10,7174)	1,9407 (9,8392)	487	52,3705 (10,8827)	0,9524 (10,0043)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	543	40,9770 (8,7246)	0 (0)	546	41,5990 (9,2594)	0 (0)
Abbruchvisite	33	39,5112 (9,4307)	-0,3700 (8,6615)	39	39,3259 (10,3308)	-2,2367 (9,1601)
Woche 24	531	42,8174 (9,1089)	1,7982 (6,9691)	529	43,0297 (9,5477)	1,3194 (7,0947)
Woche 48	520	43,1521 (9,4222)	2,1256 (7,6556)	511	43,0772 (9,9446)	1,3357 (7,9929)
Woche 96	494	43,0027 (9,2059)	1,8926 (7,8309)	489	42,7524 (9,6556)	1,1200 (8,4375)
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	542	43,6869 (10,9396)	0 (0)	546	44,5584 (10,9184)	0 (0)
Abbruchvisite	33	38,0118 (12,7664)	-1,7164 (7,4063)	39	43,3759 (10,9813)	-1,5585 (7,5875)
Woche 24	530	45,3394 (10,8167)	1,5550 (7,6495)	529	45,5224 (10,9601)	0,8490 (6,4259)
Woche 48	519	46,2566 (10,4592)	2,3368 (7,1690)	511	45,8104 (10,9608)	1,1905 (6,9799)
Woche 96	493	46,4140 (10,7118)	2,3410 (7,7317)	488	45,2161 (11,6255)	0,6148 (7,7082)
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	542	41,6924 (11,7182)	0 (0)	546	42,6410 (11,6416)	0 (0)
Abbruchvisite	33	36,9533 (10,6493)	-4,7155 (12,3345)	39	37,2008 (10,6591)	-3,2638 (10,9855)
Woche 24	528	44,5568 (11,4498)	2,7861 (9,7715)	529	44,2760 (11,7389)	1,4036 (10,2916)
Woche 48	519	44,5450 (11,6469)	2,6573 (10,7988)	510	44,0937 (11,7093)	1,2340 (10,9467)
Woche 96	493	45,6758 (11,5609)	3,8015 (11,3293)	488	44,6183 (11,8615)	1,4924 (11,5248)
Vitalität (Subskala des PCS)						
Studienbeginn	542	46,7781 (9,4231)	0 (0)	546	47,8137 (10,2324)	0 (0)
Abbruchvisite	33	43,6739 (12,0581)	-2,1518 (7,2075)	39	43,3490 (10,8003)	-2,9121 (7,2322)

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

	Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a	Verlaufswert		Veränderung seit Studienbeginn ^a
	n	MW (SD)	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Woche 24	528	49,2324 (9,4457)	2,3267 (7,8109)	528	48,9816 (10,2594)	0,9412 (7,6947)
Woche 48	519	49,5224 (9,9712)	2,5814 (7,9020)	511	49,3543 (10,2458)	1,4079 (8,3306)
Woche 96	493	50,2416 (9,4531)	3,1927 (8,3944)	487	49,9185 (9,9200)	1,8661 (8,7699)
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	542	42,4230 (10,5875)	0 (0)	546	43,5990 (11,0411)	0 (0)
Abbruchvisite	33	41,0806 (12,8351)	-0,7576 (10,7559)	39	41,0062 (11,9142)	-1,1651 (8,5947)
Woche 24	528	44,5303 (9,8724)	1,9430 (9,0069)	528	44,2910 (10,8113)	0,4993 (8,8106)
Woche 48	519	45,1094 (10,5158)	2,5588 (9,7057)	511	44,9097 (10,6171)	1,1126 (9,3635)
Woche 96	493	45,0860 (10,1194)	2,5691 (10,3460)	487	45,1208 (10,6098)	1,3153 (10,0603)
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	542	43,0187 (13,0817)	0 (0)	546	43,7649 (12,9259)	0 (0)
Abbruchvisite	33	39,6994 (13,7143)	-2,8730 (14,0029)	39	39,9451 (14,4683)	-5,1310 (13,2081)
Woche 24	528	44,8266 (12,5627)	1,5562 (13,2868)	529	44,3486 (12,8030)	0,4380 (12,9100)
Woche 48	519	45,2929 (12,5685)	1,9891 (13,1356)	509	44,2686 (13,0748)	0,4966 (13,2426)
Woche 96	493	45,6810 (12,2578)	2,5640 (13,0815)	488	44,7203 (12,9668)	0,9712 (13,8577)
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS)						
Studienbeginn	542	43,6065 (10,2841)	0 (0)	546	44,3719 (10,1375)	0 (0)
Abbruchvisite	33	38,7145 (11,0193)	-3,2885 (9,8742)	39	41,2695 (10,8846)	-3,7587 (8,6421)
Woche 24	530	45,5754 (9,8707)	1,8745 (9,4290)	529	45,7268 (10,1359)	1,1904 (8,5006)
Woche 48	519	46,2914 (9,8919)	2,4896 (9,6972)	511	45,8560 (9,8559)	1,3811 (8,8814)
Woche 96	493	46,4898 (9,7811)	2,6760 (9,8240)	487	46,2921 (10,4568)	1,9174 (9,6615)

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

Ublituximab			Teriflunomid		
	Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn^a		Verlaufswert	Veränderung seit Studienbeginn^a
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MW (SD)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.					

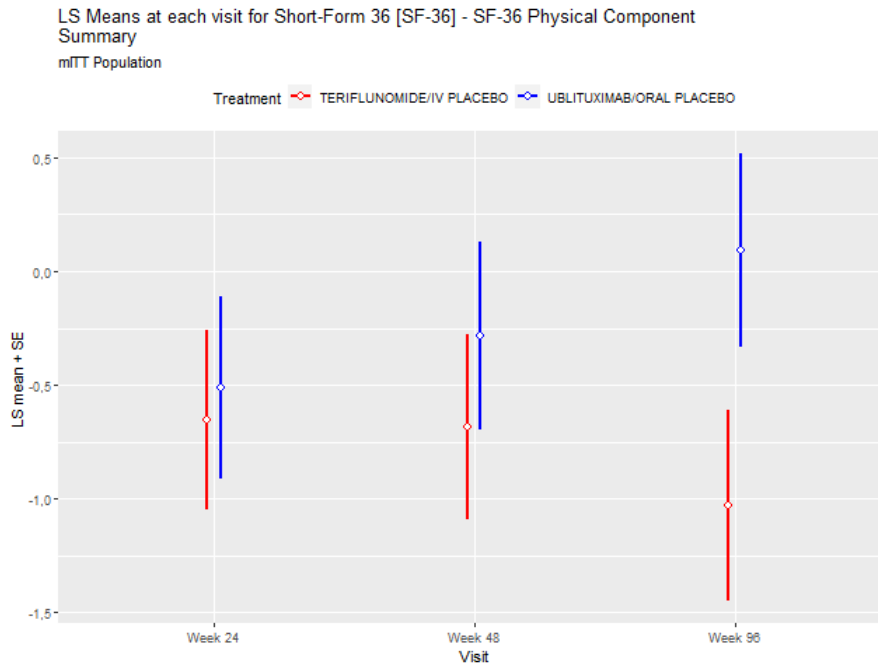


Abbildung 237: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores PCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

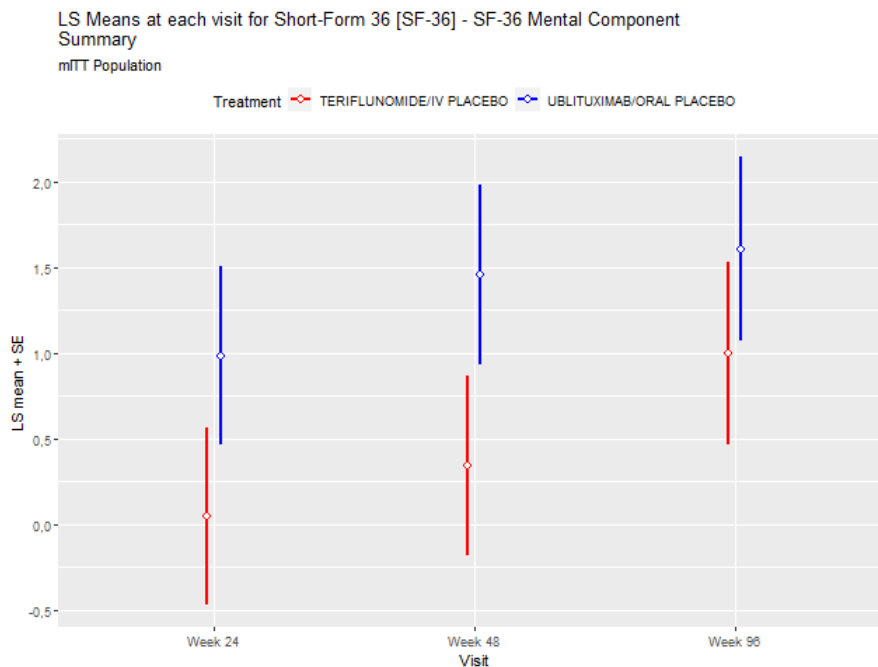


Abbildung 238: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte des Summenscores MCS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

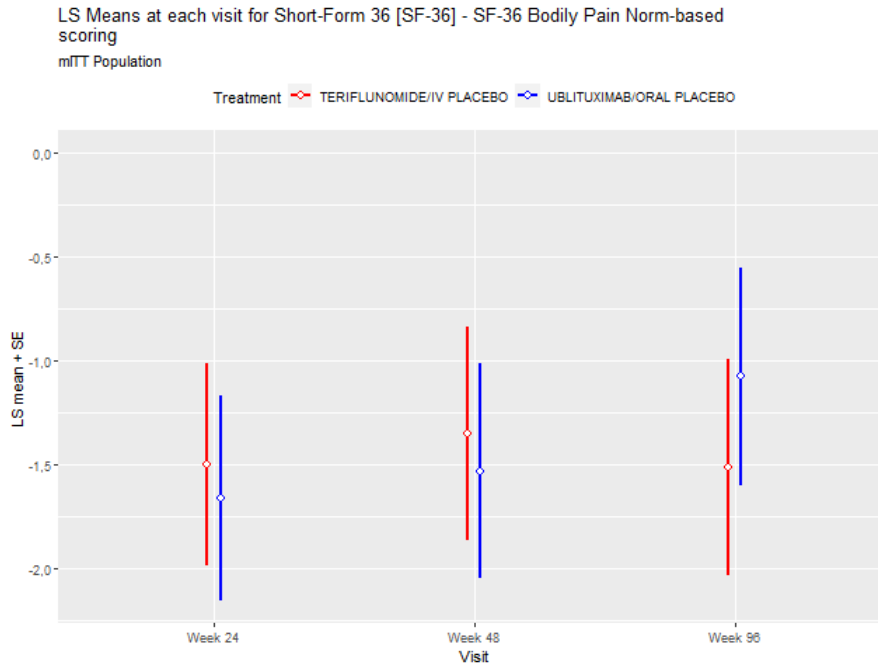


Abbildung 239: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Schmerzen)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

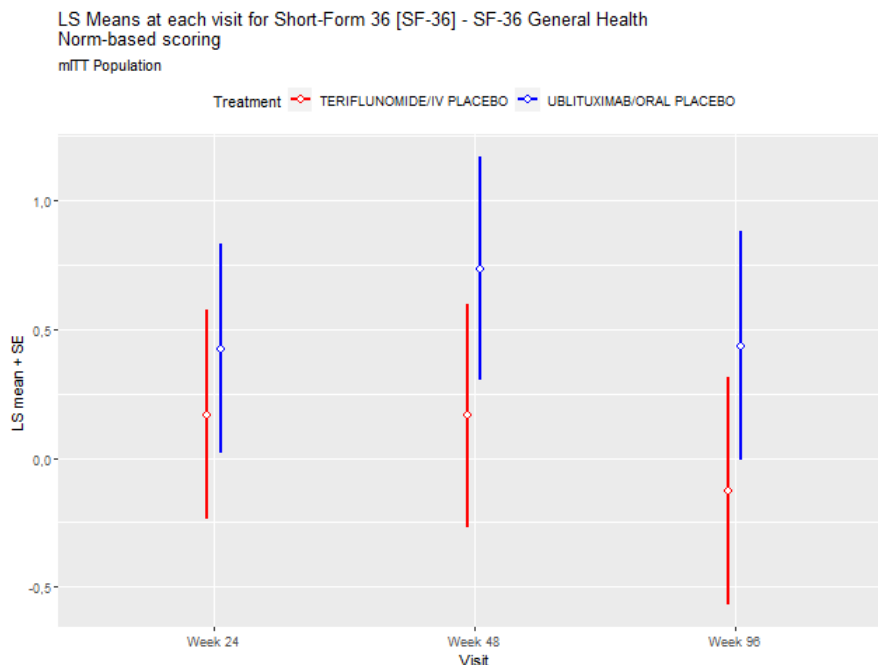


Abbildung 240: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

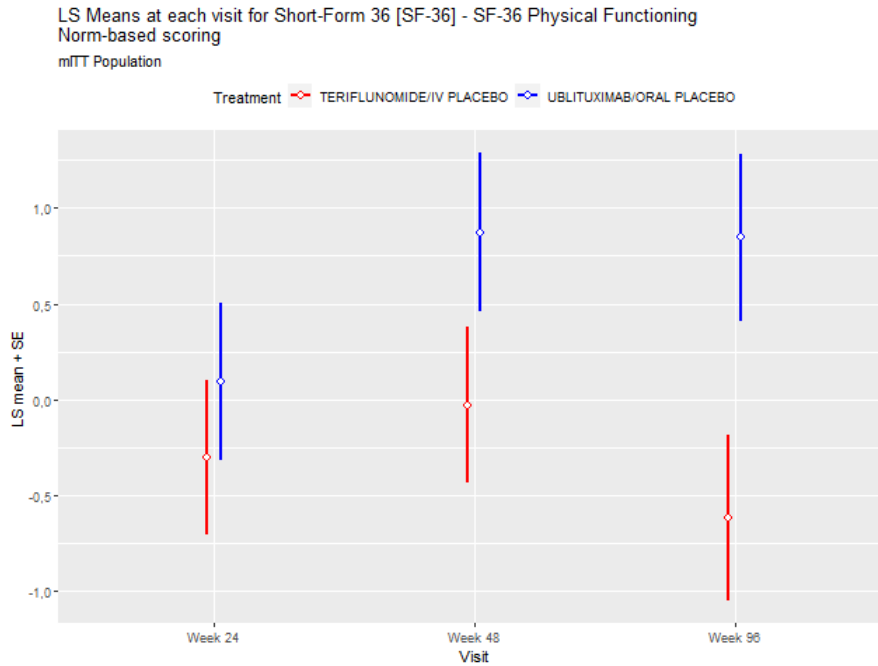


Abbildung 241: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Funktionsfähigkeit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

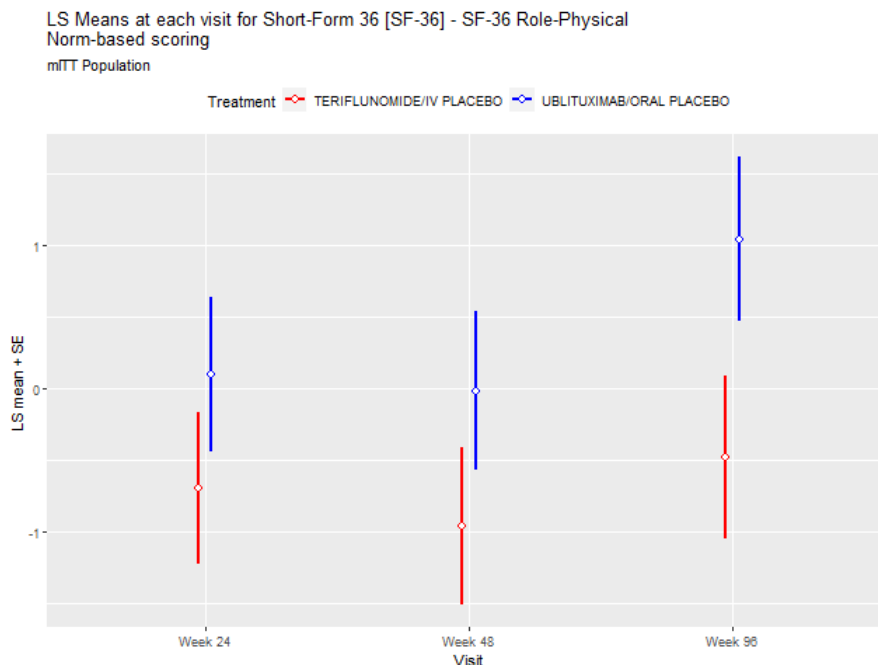


Abbildung 242: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Physische Rollenfunktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

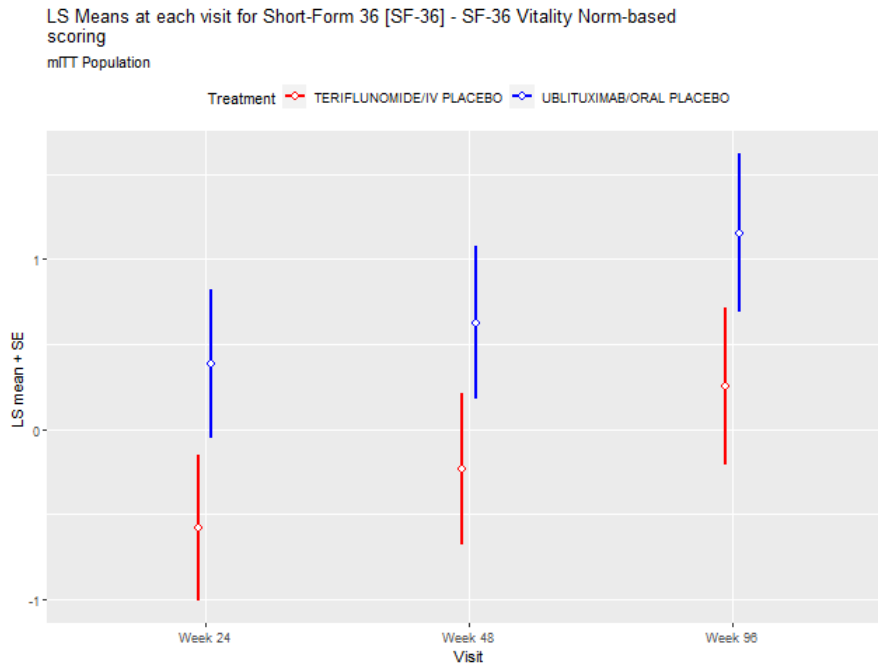


Abbildung 243: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Vitalität)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

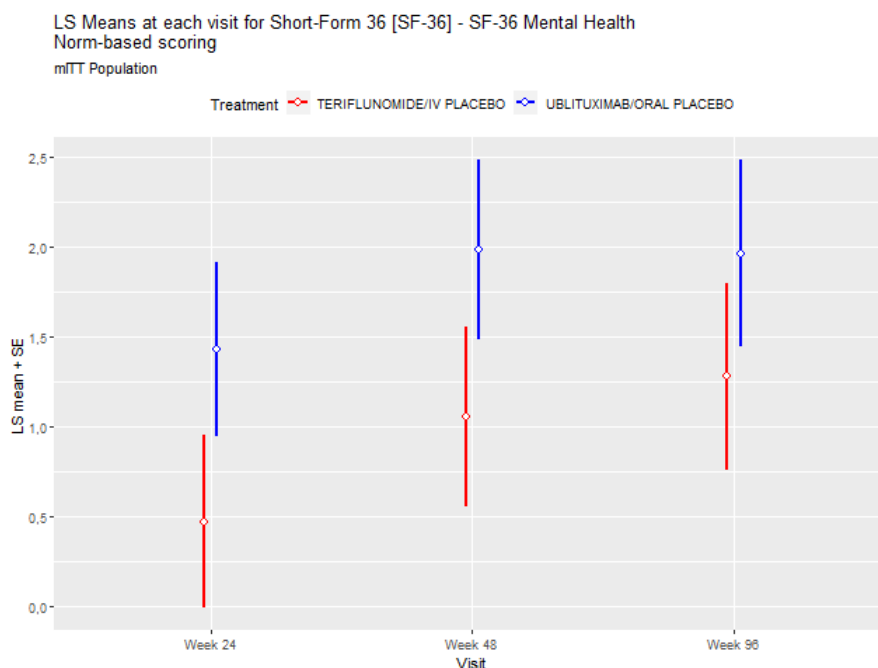


Abbildung 244: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Psychisches Wohlbefinden)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

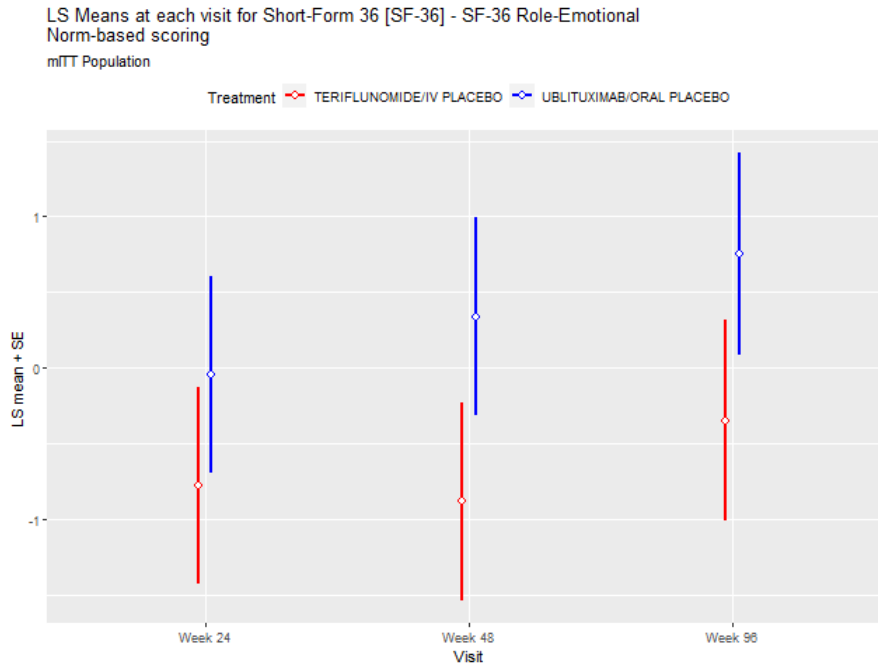


Abbildung 245: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Emotionale Rollenfunktion)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

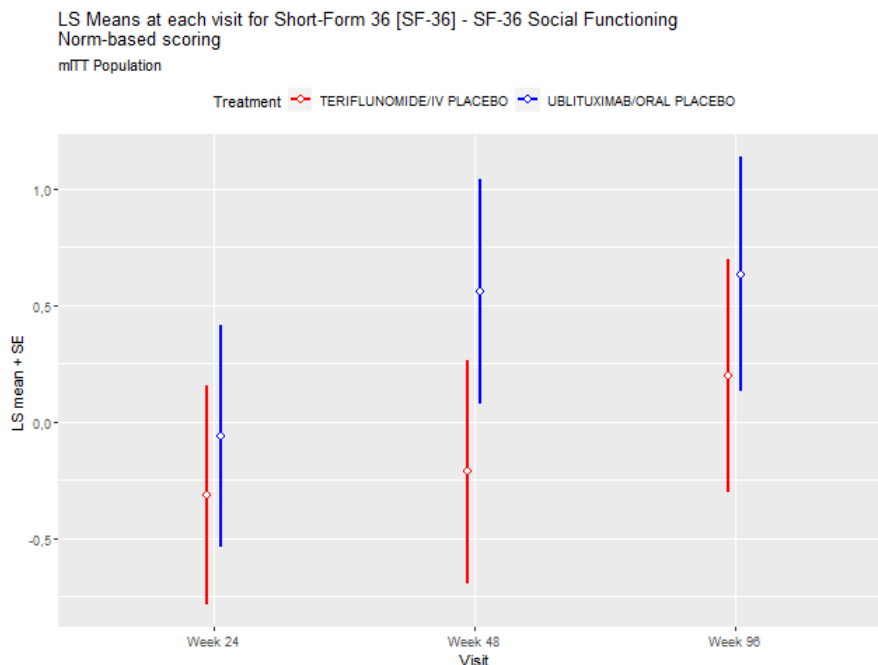


Abbildung 246: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (Verlaufswerte der Subskala Soziale Funktionsfähigkeit)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

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

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung im SF-36 (MMRM-Analyse)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
ULTIMATE I und II	N = 543	N = 546			
PCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	45,182 (9,707)	46,031 (9,914)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,091 [-0,742; 0,923]	-1,032 [-1,854; -0,209]	1,122 [0,261; 1,984]	0,011	0,078 [-0,041; 0,197]
MCS (Summenscore) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	43,496 (10,797)	44,413 (11,039)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,609 [0,559; 2,658]	0,998 [-0,047 ; 2,044]	0,610 [-0,490; 1,711]	0,277	0,033 [-0,086; 0,153]
Physische Schmerzen (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	50,106 (10,637)	51,227 (11,232)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	-1,074 [-2,105; -0,044]	-1,513 [-2,534; -0,493]	0,439 [-0,645; 1,523]	0,427	0,024 [-0,095; 0,144]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	540	542			
Studienbeginn, MW (SD)	41,006 (8,728)	41,607 (9,251)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,435 [-0,434; 1,304]	-0,130 [-0,995; 0,735]	0,565 [-0,359; 1,488]	0,230	0,036 [-0,083; 0,156]
Physische Funktionsfähigkeit (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	43,748 (10,928)	44,655 (10,873)			

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

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,845 [-0,015; 1,705]	-0,617 [-1,468; 0,235]	1,462 [0,569; 2,355]	0,001	0,098 [-0,021; 0,217]
Physische Rollenfunktion (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	41,743 (11,721)	42,723 (11,641)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,043 [-0,084; 2,170]	-0,479 [-1,597; 0,640]	1,522 [0,315; 2,728]	0,013	0,075 [-0,044; 0,195]
Vitalität (Subskala des PCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	46,827 (9,424)	47,874 (10,184)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,154 [0,243; 2,064]	0,253 [-0,647; 1,153]	0,900 [-0,051; 1,852]	0,064	0,056 [-0,063; 0,176]
Psychisches Wohlbefinden (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	42,480 (10,589)	43,657 (10,931)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	1,962 [0,943; 2,981]	1,278 [0,261; 2,295]	0,684 [-0,408 ; 1,776]	0,219	0,037 [-0,082; 0,157]
Emotionale Rollenfunktion (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	43,126 (13,038)	43,874 (12,903)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,752 [-0,555; 2,059]	-0,347 [-1,647; 0,953]	1,099 [-0,286; 2,485]	0,120	0,047 [-0,072; 0,167]
Soziale Funktionsfähigkeit (Subskala des MCS) – Veränderung seit Studienbeginn					
n	539	542			
Studienbeginn, MW (SD)	43,652 (10,289)	44,478 (10,050)			
Veränderung bis Woche 96 [95%-KI] ^a	0,632 [-0,356; 1,620]	0,199 [-0,783; 1,181]	0,433 [-0,617; 1,483]	0,418	0,025 [-0,095; 0,144]

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

Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
Ublituximab	Teriflunomid	Mittelwert-differenz [95%-KI]	p-Wert	Hedges'g
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				

Anhang 4-H: UE, SUE und UE nach Schweregrad nach SOC/PT

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

Ergebnisse der Einzelstudien***Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Any	273	47 (17,2)	275	37 (13,5)	1,28 [0,86 ; 1,9]	1,34 [0,84 ; 2,14];	3,76 [-2,27 ; 9,79]; 0,237
	Leukopenia	273	5 (1,8)	275	13 (4,7)	0,39 [0,14 ; 1,07]	0,38 [0,13 ; 1,07];	-2,9 [-5,87 ; 0,07]; 0,091
	Lymphopenia	273	27 (9,9)	275	4 (1,5)	6,8 [2,41 ; 19,17]	7,44 [2,57 ; 21,55];	8,44 [4,62 ; 12,25]; 0
	Neutropenia	273	11 (4)	275	12 (4,4)	0,92 [0,41 ; 2,06]	0,92 [0,4 ; 2,12];	-0,33 [-3,69 ; 3,02]; 1
Cardiac disorders	Any	273	27 (9,9)	275	21 (7,6)	1,3 [0,75 ; 2,23]	1,33 [0,73 ; 2,41];	2,25 [-2,48 ; 6,99]; 0,368
	Tachycardia	273	10 (3,7)	275	6 (2,2)	1,68 [0,62 ; 4,56]	1,7 [0,61 ; 4,76];	1,48 [-1,34 ; 4,3]; 0,324
Eye disorders	Any	273	14 (5,1)	275	16 (5,8)	0,88 [0,44 ; 1,77]	0,88 [0,42 ; 1,83];	-0,69 [-4,5 ; 3,12]; 0,851
Gastrointestinal disorders	Abdominal Pain	273	15 (5,5)	275	9 (3,3)	1,68 [0,75 ; 3,77]	1,72 [0,74 ; 4];	2,22 [-1,2 ; 5,65]; 0,218
	Abdominal Pain Upper	273	7 (2,6)	275	14 (5,1)	0,5 [0,21 ; 1,23]	0,49 [0,19 ; 1,24];	-2,53 [-5,73 ; 0,68]; 0,181
	Any	273	81 (29,7)	275	84 (30,5)	0,97 [0,75 ; 1,25]	0,96 [0,67 ; 1,38];	-0,88 [-8,56 ; 6,81]; 0,853
	Diarrhoea	273	19 (7)	275	26 (9,5)	0,74 [0,42 ; 1,3]	0,72 [0,39 ; 1,33];	-2,49 [-7,09 ; 2,1]; 0,351
	Nausea	273	29 (10,6)	275	15 (5,5)	1,95 [1,07 ; 3,55]	2,06 [1,08 ; 3,94];	5,17 [0,63 ; 9,7]; 0,028
General disorders and administration site conditions	Any	273	107 (39,2)	275	46 (16,7)	2,34 [1,73 ; 3,17]	3,21 [2,15 ; 4,78];	22,47 [15,19 ; 29,75]; 0
	Asthenia	273	10 (3,7)	275	9 (3,3)	1,12 [0,46 ; 2,71]	1,12 [0,45 ; 2,81];	0,39 [-2,67 ; 3,45]; 0,82
	Chills	273	19 (7)	275	1 (0,4)	19,14 [2,58 ; 141,97]	20,5 [2,72 ; 154,21];	6,6 [3,49 ; 9,7]; 0

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Fatigue	273	12 (4,4)	275	9 (3,3)	1,34 [0,58 ; 3,14]	1,36 [0,56 ; 3,28];	1,12 [-2,09 ; 4,34]; 0,514
	Hyperthermia	273	13 (4,8)	275	2 (0,7)	6,55 [1,49 ; 28,74]	6,82 [1,53 ; 30,54];	4,03 [1,32 ; 6,75]; 0,004
	Influenza Like Illness	273	11 (4)	275	4 (1,5)	2,77 [0,89 ; 8,59]	2,84 [0,89 ; 9,05];	2,57 [-0,15 ; 5,3]; 0,072
	Pyrexia	273	41 (15)	275	13 (4,7)	3,18 [1,74 ; 5,79]	3,56 [1,86 ; 6,81];	10,29 [5,37 ; 15,22]; 0
Immune system disorders	Any	273	10 (3,7)	275	6 (2,2)	1,68 [0,62 ; 4,56]	1,7 [0,61 ; 4,76];	1,48 [-1,34 ; 4,3]; 0,324
Infections and infestations	Any	273	135 (49,5)	275	133 (48,4)	1,02 [0,86 ; 1,21]	1,04 [0,75 ; 1,46];	1,09 [-7,28 ; 9,46]; 0,864
	Bronchitis	273	12 (4,4)	275	5 (1,8)	2,42 [0,86 ; 6,77]	2,48 [0,86 ; 7,15];	2,58 [-0,32 ; 5,48]; 0,09
	Influenza	273	12 (4,4)	275	11 (4)	1,1 [0,49 ; 2,45]	1,1 [0,48 ; 2,55];	0,4 [-2,96 ; 3,75]; 0,835
	Nasopharyngitis	273	34 (12,5)	275	44 (16)	0,78 [0,51 ; 1,18]	0,75 [0,46 ; 1,21];	-3,55 [-9,39 ; 2,3]; 0,271
	Respiratory Tract Infection	273	12 (4,4)	275	10 (3,6)	1,21 [0,53 ; 2,75]	1,22 [0,52 ; 2,87];	0,76 [-2,53 ; 4,05]; 0,67
	Respiratory Tract Infection Viral	273	20 (7,3)	275	8 (2,9)	2,52 [1,13 ; 5,62]	2,64 [1,14 ; 6,1];	4,42 [0,74 ; 8,09]; 0,02
	Rhinitis	273	17 (6,2)	275	8 (2,9)	2,14 [0,94 ; 4,88]	2,22 [0,94 ; 5,23];	3,32 [-0,17 ; 6,81]; 0,068
	Sinusitis	273	4 (1,5)	275	12 (4,4)	0,34 [0,11 ; 1,03]	0,33 [0,1 ; 1,02];	-2,9 [-5,7 ; -0,09]; 0,073
	Upper Respiratory Tract Infection	273	17 (6,2)	275	15 (5,5)	1,14 [0,58 ; 2,24]	1,15 [0,56 ; 2,35];	0,77 [-3,15 ; 4,7]; 0,72
	Urinary Tract Infection	273	11 (4)	275	17 (6,2)	0,65 [0,31 ; 1,37]	0,64 [0,29 ; 1,39];	-2,15 [-5,83 ; 1,53]; 0,332
Injury, poisoning and procedural complications	Any	273	30 (11)	275	30 (10,9)	1,01 [0,62 ; 1,62]	1,01 [0,59 ; 1,72];	0,08 [-5,15 ; 5,31]; 1

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Investigations	Alanine Aminotransferase Increased	273	11 (4)	275	15 (5,5)	0,74 [0,35 ; 1,58]	0,73 [0,33 ; 1,61];	-1,43 [-4,98 ; 2,13]; 0,548
	Any	273	95 (34,8)	275	80 (29,1)	1,2 [0,94 ; 1,53]	1,3 [0,91 ; 1,86];	5,71 [-2,09 ; 13,5]; 0,169
	Aspartate Aminotransferase Increased	273	14 (5,1)	275	4 (1,5)	3,53 [1,18 ; 10,58]	3,66 [1,19 ; 11,27];	3,67 [0,7 ; 6,65]; 0,017
	Body Temperature Increased	273	12 (4,4)	275	3 (1,1)	4,03 [1,15 ; 14,12]	4,17 [1,16 ; 14,94];	3,3 [0,58 ; 6,03]; 0,019
	Lipase Increased	273	7 (2,6)	275	13 (4,7)	0,54 [0,22 ; 1,34]	0,53 [0,21 ; 1,35];	-2,16 [-5,29 ; 0,97]; 0,254
	Lymphocyte Count Decreased	273	34 (12,5)	275	8 (2,9)	4,28 [2,02 ; 9,08]	4,75 [2,16 ; 10,46];	9,55 [5,15 ; 13,94]; 0
	White Blood Cell Count Decreased	273	4 (1,5)	275	11 (4)	0,37 [0,12 ; 1,14]	0,36 [0,11 ; 1,13];	-2,53 [-5,25 ; 0,18]; 0,113
Metabolism and nutrition disorders	Any	273	6 (2,2)	275	12 (4,4)	0,5 [0,19 ; 1,32]	0,49 [0,18 ; 1,33];	-2,17 [-5,14 ; 0,81]; 0,23
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any	273	55 (20,1)	275	62 (22,5)	0,89 [0,65 ; 1,23]	0,87 [0,58 ; 1,31];	-2,4 [-9,26 ; 4,46]; 0,532
	Back Pain	273	16 (5,9)	275	30 (10,9)	0,54 [0,3 ; 0,96]	0,51 [0,27 ; 0,96];	-5,05 [-9,67 ; -0,43]; 0,044
	Neck Pain	273	10 (3,7)	275	6 (2,2)	1,68 [0,62 ; 4,56]	1,7 [0,61 ; 4,76];	1,48 [-1,34 ; 4,3]; 0,324
	Pain In Extremity	273	15 (5,5)	275	12 (4,4)	1,26 [0,6 ; 2,64]	1,27 [0,59 ; 2,77];	1,13 [-2,49 ; 4,76]; 0,561
Nervous system disorders	Any	273	113 (41,4)	275	96 (34,9)	1,19 [0,96 ; 1,47]	1,32 [0,93 ; 1,86];	6,48 [-1,63 ; 14,6]; 0,135
	Headache	273	84 (30,8)	275	59 (21,5)	1,43 [1,08 ; 1,91]	1,63 [1,11 ; 2,39];	9,31 [2 ; 16,63]; 0,015
Psychiatric disorders	Anxiety	273	8 (2,9)	275	11 (4)	0,73 [0,3 ; 1,79]	0,72 [0,29 ; 1,83];	-1,07 [-4,13 ; 1,99]; 0,642
	Any	273	34 (12,5)	275	30 (10,9)	1,14 [0,72 ; 1,81]	1,16 [0,69 ; 1,96];	1,55 [-3,83 ; 6,92]; 0,597

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Insomnia	273	12 (4,4)	275	8 (2,9)	1,51 [0,63 ; 3,64]	1,53 [0,62 ; 3,81];	1,49 [-1,65 ; 4,63]; 0,373
Renal and urinary disorders	Any	273	16 (5,9)	275	18 (6,5)	0,9 [0,47 ; 1,72]	0,89 [0,44 ; 1,78];	-0,68 [-4,72 ; 3,35]; 0,86
Reproductive system and breast disorders	Any	273	18 (6,6)	275	21 (7,6)	0,86 [0,47 ; 1,58]	0,85 [0,44 ; 1,64];	-1,04 [-5,35 ; 3,26]; 0,74
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Any	273	47 (17,2)	275	37 (13,5)	1,28 [0,86 ; 1,9]	1,34 [0,84 ; 2,14];	3,76 [-2,27 ; 9,79]; 0,237
	Cough	273	12 (4,4)	275	7 (2,5)	1,73 [0,69 ; 4,32]	1,76 [0,68 ; 4,54];	1,85 [-1,21 ; 4,91]; 0,253
	Oropharyngeal Pain	273	13 (4,8)	275	10 (3,6)	1,31 [0,58 ; 2,94]	1,33 [0,57 ; 3,08];	1,13 [-2,23 ; 4,48]; 0,531
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	273	6 (2,2)	275	36 (13,1)	0,17 [0,07 ; 0,39]	0,15 [0,06 ; 0,36];	-10,89 [-15,24 ; -6,54]; 0
	Any	273	34 (12,5)	275	60 (21,8)	0,57 [0,39 ; 0,84]	0,51 [0,32 ; 0,81];	-9,36 [-15,62 ; -3,11]; 0,004
Vascular disorders	Any	273	20 (7,3)	275	26 (9,5)	0,77 [0,44 ; 1,35]	0,76 [0,41 ; 1,39];	-2,13 [-6,77 ; 2,51]; 0,442
	Hypertension	273	11 (4)	275	22 (8)	0,5 [0,25 ; 1,02]	0,48 [0,23 ; 1,02];	-3,97 [-7,94 ; -0,01]; 0,071

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Any	273	22 (8,1)	275	7 (2,5)	3,17 [1,38 ; 7,29]	3,36 [1,41 ; 7,99];	5,51 [1,79 ; 9,24]; 0,004
	Lymphopenia	273	15 (5,5)	275	3 (1,1)	5,04 [1,47 ; 17,2]	5,27 [1,51 ; 18,42];	4,4 [1,43 ; 7,37]; 0,004
Infections and infestations	Any	273	13 (4,8)	275	4 (1,5)	3,27 [1,08 ; 9,91]	3,39 [1,09 ; 10,52];	3,31 [0,41 ; 6,2]; 0,028
Investigations	Any	273	33 (12,1)	275	16 (5,8)	2,08 [1,17 ; 3,69]	2,23 [1,19 ; 4,15];	6,27 [1,51 ; 11,02]; 0,011
	Lymphocyte Count Decreased	273	18 (6,6)	275	0 (0)	37,27 [2,26 ; 615,37]	39,9 [2,39 ; 665,44];	6,57 [3,56 ; 9,58]; 0

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Any	273	33 (12,1)	275	34 (12,4)	0,98 [0,62 ; 1,53]	0,97 [0,58 ; 1,63];	-0,28 [-5,76 ; 5,21]; 1
	Leukopenia	273	5 (1,8)	275	13 (4,7)	0,39 [0,14 ; 1,07]	0,38 [0,13 ; 1,07];	-2,9 [-5,87 ; 0,07]; 0,091
	Lymphopenia	273	13 (4,8)	275	2 (0,7)	6,55 [1,49 ; 28,74]	6,82 [1,53 ; 30,54];	4,03 [1,32 ; 6,75]; 0,004
	Neutropenia	273	5 (1,8)	275	11 (4)	0,46 [0,16 ; 1,3]	0,45 [0,15 ; 1,31];	-2,17 [-4,98 ; 0,64]; 0,203
Cardiac disorders	Any	273	27 (9,9)	275	21 (7,6)	1,3 [0,75 ; 2,23]	1,33 [0,73 ; 2,41];	2,25 [-2,48 ; 6,99]; 0,368
	Tachycardia	273	10 (3,7)	275	6 (2,2)	1,68 [0,62 ; 4,56]	1,7 [0,61 ; 4,76];	1,48 [-1,34 ; 4,3]; 0,324
Eye disorders	Any	273	13 (4,8)	275	16 (5,8)	0,82 [0,4 ; 1,67]	0,81 [0,38 ; 1,72];	-1,06 [-4,8 ; 2,69]; 0,703
Gastrointestinal disorders	Abdominal Pain	273	15 (5,5)	275	9 (3,3)	1,68 [0,75 ; 3,77]	1,72 [0,74 ; 4];	2,22 [-1,2 ; 5,65]; 0,218
	Abdominal Pain Upper	273	7 (2,6)	275	14 (5,1)	0,5 [0,21 ; 1,23]	0,49 [0,19 ; 1,24];	-2,53 [-5,73 ; 0,68]; 0,181
	Any	273	81 (29,7)	275	82 (29,8)	1 [0,77 ; 1,29]	0,99 [0,69 ; 1,43];	-0,15 [-7,8 ; 7,51]; 1
	Diarrhoea	273	19 (7)	275	26 (9,5)	0,74 [0,42 ; 1,3]	0,72 [0,39 ; 1,33];	-2,49 [-7,09 ; 2,1]; 0,351
	Nausea	273	29 (10,6)	275	15 (5,5)	1,95 [1,07 ; 3,55]	2,06 [1,08 ; 3,94];	5,17 [0,63 ; 9,7]; 0,028
General disorders and administration site conditions	Any	273	106 (38,8)	275	46 (16,7)	2,32 [1,71 ; 3,14]	3,16 [2,12 ; 4,71];	22,1 [14,83 ; 29,37]; 0
	Asthenia	273	10 (3,7)	275	9 (3,3)	1,12 [0,46 ; 2,71]	1,12 [0,45 ; 2,81];	0,39 [-2,67 ; 3,45]; 0,82
	Chills	273	19 (7)	275	1 (0,4)	19,14 [2,58 ; 141,97]	20,5 [2,72 ; 154,21];	6,6 [3,49 ; 9,7]; 0
	Fatigue	273	12 (4,4)	275	9 (3,3)	1,34 [0,58 ; 3,14]	1,36 [0,56 ; 3,28];	1,12 [-2,09 ; 4,34]; 0,514
	Hyperthermia	273	13 (4,8)	275	2 (0,7)	6,55 [1,49 ; 28,74]	6,82 [1,53 ; 30,54];	4,03 [1,32 ; 6,75]; 0,004

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Infections and infestations	Influenza Like Illness	273	11 (4)	275	4 (1,5)	2,77 [0,89 ; 8,59]	2,84 [0,89 ; 9,05];	2,57 [-0,15 ; 5,3]; 0,072
	Pyrexia	273	40 (14,7)	275	13 (4,7)	3,1 [1,7 ; 5,66]	3,46 [1,81 ; 6,63];	9,92 [5,04 ; 14,81]; 0
	Any	273	134 (49,1)	275	133 (48,4)	1,01 [0,85 ; 1,21]	1,03 [0,74 ; 1,44];	0,72 [-7,65 ; 9,09]; 0,932
	Bronchitis	273	12 (4,4)	275	5 (1,8)	2,42 [0,86 ; 6,77]	2,48 [0,86 ; 7,15];	2,58 [-0,32 ; 5,48]; 0,09
	Influenza	273	12 (4,4)	275	11 (4)	1,1 [0,49 ; 2,45]	1,1 [0,48 ; 2,55];	0,4 [-2,96 ; 3,75]; 0,835
	Nasopharyngitis	273	34 (12,5)	275	44 (16)	0,78 [0,51 ; 1,18]	0,75 [0,46 ; 1,21];	-3,55 [-9,39 ; 2,3]; 0,271
	Respiratory Tract Infection	273	12 (4,4)	275	10 (3,6)	1,21 [0,53 ; 2,75]	1,22 [0,52 ; 2,87];	0,76 [-2,53 ; 4,05]; 0,67
	Respiratory Tract Infection Viral	273	20 (7,3)	275	8 (2,9)	2,52 [1,13 ; 5,62]	2,64 [1,14 ; 6,1];	4,42 [0,74 ; 8,09]; 0,02
	Rhinitis	273	17 (6,2)	275	8 (2,9)	2,14 [0,94 ; 4,88]	2,22 [0,94 ; 5,23];	3,32 [-0,17 ; 6,81]; 0,068
	Sinusitis	273	4 (1,5)	275	12 (4,4)	0,34 [0,11 ; 1,03]	0,33 [0,1 ; 1,02];	-2,9 [-5,7 ; -0,09]; 0,073
	Upper Respiratory Tract Infection	273	17 (6,2)	275	15 (5,5)	1,14 [0,58 ; 2,24]	1,15 [0,56 ; 2,35];	0,77 [-3,15 ; 4,7]; 0,72
	Urinary Tract Infection	273	11 (4)	275	17 (6,2)	0,65 [0,31 ; 1,37]	0,64 [0,29 ; 1,39];	-2,15 [-5,83 ; 1,53]; 0,332
Injury, poisoning and procedural complications	Any	273	28 (10,3)	275	30 (10,9)	0,94 [0,58 ; 1,53]	0,93 [0,54 ; 1,61];	-0,65 [-5,8 ; 4,5]; 0,89
Investigations	Alanine Aminotransferase Increased	273	10 (3,7)	275	13 (4,7)	0,77 [0,35 ; 1,74]	0,77 [0,33 ; 1,78];	-1,06 [-4,42 ; 2,29]; 0,671
	Any	273	73 (26,7)	275	75 (27,3)	0,98 [0,74 ; 1,29]	0,97 [0,67 ; 1,42];	-0,53 [-7,97 ; 6,9]; 0,923
	Aspartate Aminotransferase Increased	273	12 (4,4)	275	3 (1,1)	4,03 [1,15 ; 14,12]	4,17 [1,16 ; 14,94];	3,3 [0,58 ; 6,03]; 0,019

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Body Temperature Increased	273	12 (4,4)	275	3 (1,1)	4,03 [1,15 ; 14,12]	4,17 [1,16 ; 14,94];	3,3 [0,58 ; 6,03]; 0,019
	Lymphocyte Count Decreased	273	16 (5,9)	275	8 (2,9)	2,01 [0,88 ; 4,63]	2,08 [0,87 ; 4,94];	2,95 [-0,47 ; 6,37]; 0,099
	White Blood Cell Count Decreased	273	3 (1,1)	275	11 (4)	0,27 [0,08 ; 0,97]	0,27 [0,07 ; 0,97];	-2,9 [-5,53 ; -0,28]; 0,054
Metabolism and nutrition disorders	Any	273	5 (1,8)	275	10 (3,6)	0,5 [0,17 ; 1,45]	0,49 [0,17 ; 1,47];	-1,8 [-4,53 ; 0,92]; 0,295
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any	273	54 (19,8)	275	62 (22,5)	0,88 [0,63 ; 1,21]	0,85 [0,56 ; 1,28];	-2,77 [-9,6 ; 4,07]; 0,465
	Back Pain	273	16 (5,9)	275	30 (10,9)	0,54 [0,3 ; 0,96]	0,51 [0,27 ; 0,96];	-5,05 [-9,67 ; -0,43]; 0,044
	Neck Pain	273	10 (3,7)	275	6 (2,2)	1,68 [0,62 ; 4,56]	1,7 [0,61 ; 4,76];	1,48 [-1,34 ; 4,3]; 0,324
	Pain In Extremity	273	15 (5,5)	275	12 (4,4)	1,26 [0,6 ; 2,64]	1,27 [0,59 ; 2,77];	1,13 [-2,49 ; 4,76]; 0,561
Nervous system disorders	Any	273	113 (41,4)	275	92 (33,5)	1,24 [0,99 ; 1,54]	1,4 [0,99 ; 1,99];	7,94 [-0,14 ; 16,01]; 0,064
	Headache	273	84 (30,8)	275	59 (21,5)	1,43 [1,08 ; 1,91]	1,63 [1,11 ; 2,39];	9,31 [2 ; 16,63]; 0,015
Psychiatric disorders	Anxiety	273	8 (2,9)	275	11 (4)	0,73 [0,3 ; 1,79]	0,72 [0,29 ; 1,83];	-1,07 [-4,13 ; 1,99]; 0,642
	Any	273	33 (12,1)	275	30 (10,9)	1,11 [0,7 ; 1,76]	1,12 [0,66 ; 1,9];	1,18 [-4,16 ; 6,52]; 0,69
	Insomnia	273	12 (4,4)	275	8 (2,9)	1,51 [0,63 ; 3,64]	1,53 [0,62 ; 3,81];	1,49 [-1,65 ; 4,63]; 0,373
Renal and urinary disorders	Any	273	16 (5,9)	275	18 (6,5)	0,9 [0,47 ; 1,72]	0,89 [0,44 ; 1,78];	-0,68 [-4,72 ; 3,35]; 0,86
Reproductive system and breast disorders	Any	273	18 (6,6)	275	20 (7,3)	0,91 [0,49 ; 1,68]	0,9 [0,47 ; 1,74];	-0,68 [-4,93 ; 3,57]; 0,867
	Any	273	47 (17,2)	275	36 (13,1)	1,32 [0,88 ; 1,96]	1,38 [0,86 ; 2,21];	4,13 [-1,87 ; 10,12]; 0,191

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	273	12 (4,4)	275	7 (2,5)	1,73 [0,69 ; 4,32]	1,76 [0,68 ; 4,54];	1,85 [-1,21 ; 4,91]; 0,253
	Oropharyngeal Pain	273	13 (4,8)	275	10 (3,6)	1,31 [0,58 ; 2,94]	1,33 [0,57 ; 3,08];	1,13 [-2,23 ; 4,48]; 0,531
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	273	6 (2,2)	275	36 (13,1)	0,17 [0,07 ; 0,39]	0,15 [0,06 ; 0,36];	-10,89 [-15,24 ; -6,54]; 0
	Any	273	34 (12,5)	275	60 (21,8)	0,57 [0,39 ; 0,84]	0,51 [0,32 ; 0,81];	-9,36 [-15,62 ; -3,11]; 0,004
Vascular disorders	Any	273	20 (7,3)	275	25 (9,1)	0,81 [0,46 ; 1,42]	0,79 [0,43 ; 1,46];	-1,76 [-6,36 ; 2,83]; 0,534
	Hypertension	273	11 (4)	275	21 (7,6)	0,53 [0,26 ; 1,07]	0,51 [0,24 ; 1,07];	-3,61 [-7,52 ; 0,3]; 0,1

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Infections and infestations	Any	273	15 (5,5)	275	6 (2,2)	2,52 [0,99 ; 6,39]	2,61 [1 ; 6,82];	3,31 [0,11 ; 6,52]; 0,047

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	272	9 (3.3)	273	14 (5.1)	0.65 [0.28 ; 1.47]	0.63 [0.27 ; 1.49];	-1.82 [-5.19 ; 1.55]; 0.395
	Any	272	47 (17.3)	273	45 (16.5)	1.05 [0.72 ; 1.52]	1.06 [0.68 ; 1.66];	0.8 [-5.49 ; 7.09]; 0.82
	Leukocytosis	272	5 (1.8)	273	12 (4.4)	0.42 [0.15 ; 1.17]	0.41 [0.14 ; 1.17];	-2.56 [-5.47 ; 0.35]; 0.137
	Lymphopenia	272	26 (9.6)	273	2 (0.7)	13.05 [3.13 ; 54.43]	14.32 [3.36 ; 60.96];	8.83 [5.19 ; 12.46]; 0
	Neutropenia	272	7 (2.6)	273	11 (4)	0.64 [0.25 ; 1.62]	0.63 [0.24 ; 1.65];	-1.46 [-4.45 ; 1.54]; 0.473
	Neutrophilia	272	6 (2.2)	273	13 (4.8)	0.46 [0.18 ; 1.2]	0.45 [0.17 ; 1.2];	-2.56 [-5.63 ; 0.51]; 0.16
Cardiac disorders	Any	272	41 (15.1)	273	29 (10.6)	1.42 [0.91 ; 2.21]	1.49 [0.9 ; 2.48];	4.45 [-1.16 ; 10.06]; 0.126
	Sinus Tachycardia	272	20 (7.4)	273	5 (1.8)	4.01 [1.53 ; 10.54]	4.25 [1.57 ; 11.51];	5.52 [2.04 ; 9.01]; 0.002
	Tachycardia	272	10 (3.7)	273	10 (3.7)	1 [0.42 ; 2.37]	1 [0.41 ; 2.45];	0.01 [-3.14 ; 3.17]; 1
Ear and labyrinth disorders	Any	272	16 (5.9)	273	10 (3.7)	1.61 [0.74 ; 3.48]	1.64 [0.73 ; 3.69];	2.22 [-1.36 ; 5.79]; 0.236
Eye disorders	Any	272	14 (5.1)	273	15 (5.5)	0.94 [0.46 ; 1.9]	0.93 [0.44 ; 1.97];	-0.35 [-4.12 ; 3.42]; 1
Gastrointestinal disorders	Abdominal Pain	272	28 (10.3)	273	12 (4.4)	2.34 [1.22 ; 4.51]	2.5 [1.24 ; 5.02];	5.9 [1.54 ; 10.25]; 0.009
	Abdominal Pain Upper	272	13 (4.8)	273	9 (3.3)	1.45 [0.63 ; 3.34]	1.47 [0.62 ; 3.5];	1.48 [-1.82 ; 4.79]; 0.395
	Any	272	110 (40.4)	273	118 (43.2)	0.94 [0.77 ; 1.14]	0.89 [0.63 ; 1.25];	-2.78 [-11.06 ; 5.5]; 0.544
	Constipation	272	16 (5.9)	273	17 (6.2)	0.94 [0.49 ; 1.83]	0.94 [0.47 ; 1.9];	-0.34 [-4.35 ; 3.66]; 1
	Diarrhoea	272	25 (9.2)	273	32 (11.7)	0.78 [0.48 ; 1.29]	0.76 [0.44 ; 1.32];	-2.53 [-7.66 ; 2.6]; 0.401

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Dyspepsia	272	16 (5.9)	273	15 (5.5)	1.07 [0.54 ; 2.12]	1.07 [0.52 ; 2.22];	0.39 [-3.5 ; 4.28]; 0.856
	Nausea	272	29 (10.7)	273	28 (10.3)	1.04 [0.64 ; 1.7]	1.04 [0.6 ; 1.81];	0.41 [-4.73 ; 5.54]; 0.89
	Toothache	272	16 (5.9)	273	15 (5.5)	1.07 [0.54 ; 2.12]	1.07 [0.52 ; 2.22];	0.39 [-3.5 ; 4.28]; 0.856
	Vomiting	272	5 (1.8)	273	12 (4.4)	0.42 [0.15 ; 1.17]	0.41 [0.14 ; 1.17];	-2.56 [-5.47 ; 0.35]; 0.137
General disorders and administration site conditions	Any	272	126 (46.3)	273	62 (22.7)	2.04 [1.58 ; 2.63]	2.94 [2.03 ; 4.25];	23.61 [15.88 ; 31.35]; 0
	Asthenia	272	16 (5.9)	273	20 (7.3)	0.8 [0.43 ; 1.52]	0.79 [0.4 ; 1.56];	-1.44 [-5.61 ; 2.72]; 0.605
	Chills	272	25 (9.2)	273	3 (1.1)	8.36 [2.56 ; 27.38]	9.11 [2.72 ; 30.55];	8.09 [4.44 ; 11.74]; 0
	Fatigue	272	16 (5.9)	273	11 (4)	1.46 [0.69 ; 3.09]	1.49 [0.68 ; 3.27];	1.85 [-1.79 ; 5.49]; 0.332
	Hyperthermia	272	18 (6.6)	273	4 (1.5)	4.52 [1.55 ; 13.17]	4.77 [1.59 ; 14.27];	5.15 [1.87 ; 8.43]; 0.002
	Influenza Like Illness	272	28 (10.3)	273	7 (2.6)	4.01 [1.78 ; 9.03]	4.36 [1.87 ; 10.16];	7.73 [3.66 ; 11.8]; 0
	Pyrexia	272	35 (12.9)	273	14 (5.1)	2.51 [1.38 ; 4.56]	2.73 [1.43 ; 5.2];	7.74 [2.98 ; 12.5]; 0.002
Immune system disorders	Any	272	15 (5.5)	273	11 (4)	1.37 [0.64 ; 2.93]	1.39 [0.63 ; 3.08];	1.49 [-2.09 ; 5.06]; 0.43
Infections and infestations	Acute Sinusitis	272	10 (3.7)	273	2 (0.7)	5.02 [1.11 ; 22.69]	5.17 [1.12 ; 23.83];	2.94 [0.49 ; 5.4]; 0.021
	Any	272	169 (62.1)	273	165 (60.4)	1.03 [0.9 ; 1.17]	1.07 [0.76 ; 1.52];	1.69 [-6.48 ; 9.87]; 0.725
	Bronchitis	272	12 (4.4)	273	13 (4.8)	0.93 [0.43 ; 1.99]	0.92 [0.41 ; 2.06];	-0.35 [-3.86 ; 3.16]; 1
	Cystitis	272	17 (6.2)	273	11 (4)	1.55 [0.74 ; 3.25]	1.59 [0.73 ; 3.46];	2.22 [-1.48 ; 5.92]; 0.252
	Gastroenteritis	272	3 (1.1)	273	10 (3.7)	0.3 [0.08 ; 1.08]	0.29 [0.08 ; 1.08];	-2.56 [-5.11 ; -0.01]; 0.088
	Nasopharyngitis	272	66 (24.3)	273	54 (19.8)	1.23 [0.89 ; 1.69]	1.3 [0.87 ; 1.95];	4.48 [-2.46 ; 11.43]; 0.216
	Oral Herpes	272	14 (5.1)	273	16 (5.9)	0.88 [0.44 ; 1.76]	0.87 [0.42 ; 1.82];	-0.71 [-4.54 ; 3.11]; 0.851

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Pharyngitis	272	24 (8.8)	273	6 (2.2)	4.01 [1.67 ; 9.67]	4.31 [1.73 ; 10.71];	6.63 [2.83 ; 10.42]; 0.001
	Respiratory Tract Infection	272	30 (11)	273	28 (10.3)	1.08 [0.66 ; 1.75]	1.08 [0.63 ; 1.87];	0.77 [-4.4 ; 5.95]; 0.783
	Respiratory Tract Infection Viral	272	22 (8.1)	273	23 (8.4)	0.96 [0.55 ; 1.68]	0.96 [0.52 ; 1.76];	-0.34 [-4.96 ; 4.28]; 1
	Rhinitis	272	7 (2.6)	273	13 (4.8)	0.54 [0.22 ; 1.33]	0.53 [0.21 ; 1.35];	-2.19 [-5.34 ; 0.96]; 0.254
	Sinusitis	272	17 (6.2)	273	12 (4.4)	1.42 [0.69 ; 2.92]	1.45 [0.68 ; 3.1];	1.85 [-1.91 ; 5.62]; 0.348
	Upper Respiratory Tract Infection	272	24 (8.8)	273	23 (8.4)	1.05 [0.61 ; 1.81]	1.05 [0.58 ; 1.91];	0.4 [-4.31 ; 5.11]; 0.88
	Urinary Tract Infection	272	11 (4)	273	12 (4.4)	0.92 [0.41 ; 2.05]	0.92 [0.4 ; 2.11];	-0.35 [-3.73 ; 3.02]; 1
Injury, poisoning and procedural complications	Any	272	46 (16.9)	273	33 (12.1)	1.4 [0.92 ; 2.12]	1.48 [0.91 ; 2.4];	4.82 [-1.08 ; 10.72]; 0.115
	Infusion Related Reaction	272	19 (7)	273	2 (0.7)	9.53 [2.24 ; 40.54]	10.18 [2.35 ; 44.13];	6.25 [3.06 ; 9.45]; 0
Investigations	Alanine Aminotransferase Increased	272	10 (3.7)	273	11 (4)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]; NA
	Any	272	75 (27.6)	273	49 (17.9)	1.54 [1.12 ; 2.11]	1.74 [1.16 ; 2.62];	9.62 [2.63 ; 16.62]; 0.008
	Aspartate Aminotransferase Increased	272	10 (3.7)	273	6 (2.2)	1.67 [0.62 ; 4.54]	1.7 [0.61 ; 4.74];	1.48 [-1.35 ; 4.31]; 0.325
	Body Temperature Increased	272	12 (4.4)	273	3 (1.1)	4.01 [1.15 ; 14.07]	4.15 [1.16 ; 14.89];	3.31 [0.58 ; 6.05]; 0.019
	Lymphocyte Count Decreased	272	15 (5.5)	273	2 (0.7)	7.53 [1.74 ; 32.6]	7.91 [1.79 ; 34.92];	4.78 [1.89 ; 7.68]; 0.001
Metabolism and nutrition disorders	Any	272	12 (4.4)	273	10 (3.7)	1.2 [0.53 ; 2.74]	1.21 [0.52 ; 2.86];	0.75 [-2.56 ; 4.05]; 0.671
	Any	272	74 (27.2)	273	57 (20.9)	1.3 [0.96 ; 1.76]	1.42 [0.95 ; 2.1];	6.33 [-0.83 ; 13.48]; 0.089

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	272	17 (6.2)	273	13 (4.8)	1.31 [0.65 ; 2.65]	1.33 [0.63 ; 2.8];	1.49 [-2.34 ; 5.32]; 0.46
	Back Pain	272	35 (12.9)	273	23 (8.4)	1.53 [0.93 ; 2.51]	1.61 [0.92 ; 2.8];	4.44 [-0.72 ; 9.61]; 0.097
	Pain In Extremity	272	16 (5.9)	273	12 (4.4)	1.34 [0.65 ; 2.78]	1.36 [0.63 ; 2.93];	1.49 [-2.22 ; 5.19]; 0.446
Nervous system disorders	Any	272	126 (46.3)	273	113 (41.4)	1.12 [0.93 ; 1.35]	1.22 [0.87 ; 1.71];	4.93 [-3.39 ; 13.25]; 0.262
	Dizziness	272	16 (5.9)	273	12 (4.4)	1.34 [0.65 ; 2.78]	1.36 [0.63 ; 2.93];	1.49 [-2.22 ; 5.19]; 0.446
	Headache	272	103 (37.9)	273	87 (31.9)	1.19 [0.94 ; 1.5]	1.3 [0.92 ; 1.86];	6 [-1.99 ; 13.99]; 0.151
	Hypoesthesia	272	4 (1.5)	273	10 (3.7)	0.4 [0.13 ; 1.26]	0.39 [0.12 ; 1.27];	-2.19 [-4.84 ; 0.46]; 0.174
Psychiatric disorders	Anxiety	272	16 (5.9)	273	12 (4.4)	1.34 [0.65 ; 2.78]	1.36 [0.63 ; 2.93];	1.49 [-2.22 ; 5.19]; 0.446
	Any	272	49 (18)	273	37 (13.6)	1.33 [0.9 ; 1.97]	1.4 [0.88 ; 2.23];	4.46 [-1.65 ; 10.57]; 0.16
	Insomnia	272	21 (7.7)	273	8 (2.9)	2.63 [1.19 ; 5.84]	2.77 [1.21 ; 6.37];	4.79 [1.04 ; 8.54]; 0.013
Renal and urinary disorders	Any	272	21 (7.7)	273	18 (6.6)	1.17 [0.64 ; 2.15]	1.19 [0.62 ; 2.28];	1.13 [-3.2 ; 5.45]; 0.623
Reproductive system and breast disorders	Any	272	30 (11)	273	32 (11.7)	0.94 [0.59 ; 1.5]	0.93 [0.55 ; 1.58];	-0.69 [-6.02 ; 4.64]; 0.893
	Dysmenorrhoea	272	12 (4.4)	273	15 (5.5)	0.8 [0.38 ; 1.68]	0.79 [0.36 ; 1.73];	-1.08 [-4.72 ; 2.56]; 0.694
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Any	272	63 (23.2)	273	32 (11.7)	1.98 [1.34 ; 2.92]	2.27 [1.43 ; 3.61];	11.44 [5.14 ; 17.74]; 0
	Cough	272	12 (4.4)	273	3 (1.1)	4.01 [1.15 ; 14.07]	4.15 [1.16 ; 14.89];	3.31 [0.58 ; 6.05]; 0.019
	Oropharyngeal Pain	272	18 (6.6)	273	9 (3.3)	2.01 [0.92 ; 4.39]	2.08 [0.92 ; 4.71];	3.32 [-0.31 ; 6.96]; 0.079
	Throat Irritation	272	14 (5.1)	273	1 (0.4)	14.05 [1.86 ; 106.11]	14.76 [1.93 ; 113.05];	4.78 [2.06 ; 7.5]; 0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	272	13 (4.8)	273	48 (17.6)	0.27 [0.15 ; 0.49]	0.24 [0.12 ; 0.45];	-12.8 [-17.98 ; -7.62]; 0
	Any	272	50 (18.4)	273	74 (27.1)	0.68 [0.49 ; 0.93]	0.61 [0.4 ; 0.91];	-8.72 [-15.72 ; -1.72]; 0.019

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Rash	272	3 (1.1)	273	10 (3.7)	0.3 [0.08 ; 1.08]	0.29 [0.08 ; 1.08];	-2.56 [-5.11 ; -0.01]; 0.088
Vascular disorders	Any	272	21 (7.7)	273	29 (10.6)	0.73 [0.43 ; 1.24]	0.7 [0.39 ; 1.27];	-2.9 [-7.74 ; 1.94]; 0.299
	Hypertension	272	10 (3.7)	273	15 (5.5)	0.67 [0.31 ; 1.46]	0.66 [0.29 ; 1.49];	-1.82 [-5.33 ; 1.69]; 0.413

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Any	272	12 (4.4)	273	6 (2.2)	2.01 [0.76 ; 5.27]	2.05 [0.76 ; 5.55];	2.21 [-0.78 ; 5.21]; 0.16
Investigations	Any	272	22 (8.1)	273	10 (3.7)	2.21 [1.07 ; 4.57]	2.31 [1.07 ; 4.99];	4.43 [0.49 ; 8.36]; 0.03
	Lymphocyte Count Decreased	272	12 (4.4)	273	0 (0)	25.09 [1.49 ; 421.69]	26.25 [1.55 ; 445.57];	4.4 [1.87 ; 6.93]; 0

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	272	9 (3.3)	273	14 (5.1)	0.65 [0.28 ; 1.47]	0.63 [0.27 ; 1.49];	-1.82 [-5.19 ; 1.55]; 0.395
	Any	272	40 (14.7)	273	43 (15.8)	0.93 [0.63 ; 1.39]	0.92 [0.58 ; 1.47];	-1.05 [-7.08 ; 4.99]; 0.812
	Leukocytosis	272	5 (1.8)	273	12 (4.4)	0.42 [0.15 ; 1.17]	0.41 [0.14 ; 1.17];	-2.56 [-5.47 ; 0.35]; 0.137
	Lymphopenia	272	21 (7.7)	273	2 (0.7)	10.54 [2.5 ; 44.51]	11.34 [2.63 ; 48.84];	6.99 [3.66 ; 10.32]; 0
	Neutrophilia	272	6 (2.2)	273	12 (4.4)	0.5 [0.19 ; 1.32]	0.49 [0.18 ; 1.33];	-2.19 [-5.18 ; 0.8]; 0.23
Cardiac disorders	Any	272	41 (15.1)	273	29 (10.6)	1.42 [0.91 ; 2.21]	1.49 [0.9 ; 2.48];	4.45 [-1.16 ; 10.06]; 0.126
	Sinus Tachycardia	272	20 (7.4)	273	5 (1.8)	4.01 [1.53 ; 10.54]	4.25 [1.57 ; 11.51];	5.52 [2.04 ; 9.01]; 0.002
	Tachycardia	272	10 (3.7)	273	10 (3.7)	1 [0.42 ; 2.37]	1 [0.41 ; 2.45];	0.01 [-3.14 ; 3.17]; 1
Ear and labyrinth disorders	Any	272	16 (5.9)	273	9 (3.3)	1.78 [0.8 ; 3.97]	1.83 [0.8 ; 4.22];	2.59 [-0.92 ; 6.09]; 0.158
Eye disorders	Any	272	14 (5.1)	273	15 (5.5)	0.94 [0.46 ; 1.9]	0.93 [0.44 ; 1.97];	-0.35 [-4.12 ; 3.42]; 1
Gastrointestinal disorders	Abdominal Pain	272	28 (10.3)	273	12 (4.4)	2.34 [1.22 ; 4.51]	2.5 [1.24 ; 5.02];	5.9 [1.54 ; 10.25]; 0.009
	Abdominal Pain Upper	272	13 (4.8)	273	9 (3.3)	1.45 [0.63 ; 3.34]	1.47 [0.62 ; 3.5];	1.48 [-1.82 ; 4.79]; 0.395
	Any	272	109 (40.1)	273	117 (42.9)	0.94 [0.77 ; 1.14]	0.89 [0.63 ; 1.25];	-2.78 [-11.05 ; 5.49]; 0.543
	Constipation	272	16 (5.9)	273	17 (6.2)	0.94 [0.49 ; 1.83]	0.94 [0.47 ; 1.9];	-0.34 [-4.35 ; 3.66]; 1
	Diarrhoea	272	25 (9.2)	273	32 (11.7)	0.78 [0.48 ; 1.29]	0.76 [0.44 ; 1.32];	-2.53 [-7.66 ; 2.6]; 0.401
	Dyspepsia	272	16 (5.9)	273	15 (5.5)	1.07 [0.54 ; 2.12]	1.07 [0.52 ; 2.22];	0.39 [-3.5 ; 4.28]; 0.856

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Nausea	272	29 (10.7)	273	28 (10.3)	1.04 [0.64 ; 1.7]	1.04 [0.6 ; 1.81];	0.41 [-4.73 ; 5.54]; 0.89
	Toothache	272	16 (5.9)	273	15 (5.5)	1.07 [0.54 ; 2.12]	1.07 [0.52 ; 2.22];	0.39 [-3.5 ; 4.28]; 0.856
	Vomiting	272	5 (1.8)	273	12 (4.4)	0.42 [0.15 ; 1.17]	0.41 [0.14 ; 1.17];	-2.56 [-5.47 ; 0.35]; 0.137
General disorders and administration site conditions	Any	272	126 (46.3)	273	62 (22.7)	2.04 [1.58 ; 2.63]	2.94 [2.03 ; 4.25];	23.61 [15.88 ; 31.35]; 0
	Asthenia	272	16 (5.9)	273	20 (7.3)	0.8 [0.43 ; 1.52]	0.79 [0.4 ; 1.56];	-1.44 [-5.61 ; 2.72]; 0.605
	Chills	272	24 (8.8)	273	3 (1.1)	8.03 [2.45 ; 26.35]	8.71 [2.59 ; 29.28];	7.72 [4.13 ; 11.32]; 0
	Fatigue	272	16 (5.9)	273	11 (4)	1.46 [0.69 ; 3.09]	1.49 [0.68 ; 3.27];	1.85 [-1.79 ; 5.49]; 0.332
	Hyperthermia	272	18 (6.6)	273	4 (1.5)	4.52 [1.55 ; 13.17]	4.77 [1.59 ; 14.27];	5.15 [1.87 ; 8.43]; 0.002
	Influenza Like Illness	272	28 (10.3)	273	7 (2.6)	4.01 [1.78 ; 9.03]	4.36 [1.87 ; 10.16];	7.73 [3.66 ; 11.8]; 0
	Pyrexia	272	35 (12.9)	273	14 (5.1)	2.51 [1.38 ; 4.56]	2.73 [1.43 ; 5.2];	7.74 [2.98 ; 12.5]; 0.002
Immune system disorders	Any	272	15 (5.5)	273	11 (4)	1.37 [0.64 ; 2.93]	1.39 [0.63 ; 3.08];	1.49 [-2.09 ; 5.06]; 0.43
Infections and infestations	Any	272	167 (61.4)	273	163 (59.7)	1.03 [0.9 ; 1.18]	1.07 [0.76 ; 1.51];	1.69 [-6.52 ; 9.9]; 0.726
	Bronchitis	272	12 (4.4)	273	12 (4.4)	1 [0.46 ; 2.19]	1 [0.44 ; 2.28];	0.02 [-3.43 ; 3.46]; 1
	Cystitis	272	17 (6.2)	273	11 (4)	1.55 [0.74 ; 3.25]	1.59 [0.73 ; 3.46];	2.22 [-1.48 ; 5.92]; 0.252
	Gastroenteritis	272	3 (1.1)	273	10 (3.7)	0.3 [0.08 ; 1.08]	0.29 [0.08 ; 1.08];	-2.56 [-5.11 ; -0.01]; 0.088
	Nasopharyngitis	272	66 (24.3)	273	54 (19.8)	1.23 [0.89 ; 1.69]	1.3 [0.87 ; 1.95];	4.48 [-2.46 ; 11.43]; 0.216
	Oral Herpes	272	14 (5.1)	273	16 (5.9)	0.88 [0.44 ; 1.76]	0.87 [0.42 ; 1.82];	-0.71 [-4.54 ; 3.11]; 0.851
	Pharyngitis	272	24 (8.8)	273	6 (2.2)	4.01 [1.67 ; 9.67]	4.31 [1.73 ; 10.71];	6.63 [2.83 ; 10.42]; 0.001
	Respiratory Tract Infection	272	30 (11)	273	28 (10.3)	1.08 [0.66 ; 1.75]	1.08 [0.63 ; 1.87];	0.77 [-4.4 ; 5.95]; 0.783

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Respiratory Tract Infection Viral	272	22 (8.1)	273	23 (8.4)	0.96 [0.55 ; 1.68]	0.96 [0.52 ; 1.76];	-0.34 [-4.96 ; 4.28]; 1
	Rhinitis	272	7 (2.6)	273	13 (4.8)	0.54 [0.22 ; 1.33]	0.53 [0.21 ; 1.35];	-2.19 [-5.34 ; 0.96]; 0.254
	Sinusitis	272	17 (6.2)	273	12 (4.4)	1.42 [0.69 ; 2.92]	1.45 [0.68 ; 3.1];	1.85 [-1.91 ; 5.62]; 0.348
	Upper Respiratory Tract Infection	272	24 (8.8)	273	23 (8.4)	1.05 [0.61 ; 1.81]	1.05 [0.58 ; 1.91];	0.4 [-4.31 ; 5.11]; 0.88
	Urinary Tract Infection	272	11 (4)	273	12 (4.4)	0.92 [0.41 ; 2.05]	0.92 [0.4 ; 2.11];	-0.35 [-3.73 ; 3.02]; 1
Injury, poisoning and procedural complications	Any	272	46 (16.9)	273	33 (12.1)	1.4 [0.92 ; 2.12]	1.48 [0.91 ; 2.4];	4.82 [-1.08 ; 10.72]; 0.115
	Infusion Related Reaction	272	19 (7)	273	2 (0.7)	9.53 [2.24 ; 40.54]	10.18 [2.35 ; 44.13];	6.25 [3.06 ; 9.45]; 0
Investigations	Alanine Aminotransferase Increased	272	9 (3.3)	273	10 (3.7)	0.9 [0.37 ; 2.19]	0.9 [0.36 ; 2.25];	-0.35 [-3.43 ; 2.73]; 1
	Any	272	64 (23.5)	273	47 (17.2)	1.37 [0.98 ; 1.91]	1.48 [0.97 ; 2.25];	6.31 [-0.43 ; 13.06]; 0.071
	Body Temperature Increased	272	12 (4.4)	273	3 (1.1)	4.01 [1.15 ; 14.07]	4.15 [1.16 ; 14.89];	3.31 [0.58 ; 6.05]; 0.019
Metabolism and nutrition disorders	Any	272	12 (4.4)	273	8 (2.9)	1.51 [0.63 ; 3.62]	1.53 [0.61 ; 3.8];	1.48 [-1.67 ; 4.64]; 0.374
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any	272	74 (27.2)	273	57 (20.9)	1.3 [0.96 ; 1.76]	1.42 [0.95 ; 2.1];	6.33 [-0.83 ; 13.48]; 0.089
	Arthralgia	272	17 (6.2)	273	13 (4.8)	1.31 [0.65 ; 2.65]	1.33 [0.63 ; 2.8];	1.49 [-2.34 ; 5.32]; 0.46
	Back Pain	272	35 (12.9)	273	23 (8.4)	1.53 [0.93 ; 2.51]	1.61 [0.92 ; 2.8];	4.44 [-0.72 ; 9.61]; 0.097
	Pain In Extremity	272	16 (5.9)	273	12 (4.4)	1.34 [0.65 ; 2.78]	1.36 [0.63 ; 2.93];	1.49 [-2.22 ; 5.19]; 0.446
Nervous system disorders	Any	272	126 (46.3)	273	112 (41)	1.13 [0.93 ; 1.37]	1.24 [0.88 ; 1.74];	5.3 [-3.02 ; 13.61]; 0.227
	Dizziness	272	16 (5.9)	273	12 (4.4)	1.34 [0.65 ; 2.78]	1.36 [0.63 ; 2.93];	1.49 [-2.22 ; 5.19]; 0.446

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Headache	272	103 (37.9)	273	87 (31.9)	1.19 [0.94 ; 1.5]	1.3 [0.92 ; 1.86];	6 [-1.99 ; 13.99]; 0.151
	Hypoaesthesia	272	4 (1.5)	273	10 (3.7)	0.4 [0.13 ; 1.26]	0.39 [0.12 ; 1.27];	-2.19 [-4.84 ; 0.46]; 0.174
Psychiatric disorders	Anxiety	272	16 (5.9)	273	12 (4.4)	1.34 [0.65 ; 2.78]	1.36 [0.63 ; 2.93];	1.49 [-2.22 ; 5.19]; 0.446
	Any	272	49 (18)	273	37 (13.6)	1.33 [0.9 ; 1.97]	1.4 [0.88 ; 2.23];	4.46 [-1.65 ; 10.57]; 0.16
	Insomnia	272	21 (7.7)	273	8 (2.9)	2.63 [1.19 ; 5.84]	2.77 [1.21 ; 6.37];	4.79 [1.04 ; 8.54]; 0.013
Renal and urinary disorders	Any	272	21 (7.7)	273	18 (6.6)	1.17 [0.64 ; 2.15]	1.19 [0.62 ; 2.28];	1.13 [-3.2 ; 5.45]; 0.623
Reproductive system and breast disorders	Any	272	30 (11)	273	31 (11.4)	0.97 [0.61 ; 1.56]	0.97 [0.57 ; 1.65];	-0.33 [-5.62 ; 4.97]; 1
	Dysmenorrhoea	272	12 (4.4)	273	15 (5.5)	0.8 [0.38 ; 1.68]	0.79 [0.36 ; 1.73];	-1.08 [-4.72 ; 2.56]; 0.694
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Any	272	63 (23.2)	273	32 (11.7)	1.98 [1.34 ; 2.92]	2.27 [1.43 ; 3.61];	11.44 [5.14 ; 17.74]; 0
	Cough	272	12 (4.4)	273	3 (1.1)	4.01 [1.15 ; 14.07]	4.15 [1.16 ; 14.89];	3.31 [0.58 ; 6.05]; 0.019
	Oropharyngeal Pain	272	18 (6.6)	273	9 (3.3)	2.01 [0.92 ; 4.39]	2.08 [0.92 ; 4.71];	3.32 [-0.31 ; 6.96]; 0.079
	Throat Irritation	272	14 (5.1)	273	1 (0.4)	14.05 [1.86 ; 106.11]	14.76 [1.93 ; 113.05];	4.78 [2.06 ; 7.5]; 0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	272	13 (4.8)	273	48 (17.6)	0.27 [0.15 ; 0.49]	0.24 [0.12 ; 0.45];	-12.8 [-17.98 ; -7.62]; 0
	Any	272	50 (18.4)	273	74 (27.1)	0.68 [0.49 ; 0.93]	0.61 [0.4 ; 0.91];	-8.72 [-15.72 ; -1.72]; 0.019
	Rash	272	3 (1.1)	273	10 (3.7)	0.3 [0.08 ; 1.08]	0.29 [0.08 ; 1.08];	-2.56 [-5.11 ; -0.01]; 0.088
Vascular disorders	Any	272	21 (7.7)	273	28 (10.3)	0.75 [0.44 ; 1.29]	0.73 [0.4 ; 1.32];	-2.54 [-7.33 ; 2.26]; 0.369
	Hypertension	272	10 (3.7)	273	14 (5.1)	0.72 [0.32 ; 1.59]	0.71 [0.31 ; 1.62];	-1.45 [-4.89 ; 1.99]; 0.532

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test								

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

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Infections and infestations	Any	272	12 (4.4)	273	10 (3.7)	1.2 [0.53 ; 2.74]	1.21 [0.52 ; 2.86];	0.75 [-2.56 ; 4.05]; 0.671

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einzelstudien)

	Behandlungsgruppen	
	Ublituximab	Teriflunomid
ULTIMATE I	N = 273	N = 275
Studienabbrüche aufgrund von UE insgesamt, n (%)	18 (6,6)	2 (0,7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS, n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)
Lymphopenia	1 (0,4)	0 (0,0)
Neutropenia	1 (0,4)	0 (0,0)
CARDIAC DISORDERS, n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)
Myocardial Ischaemia	1 (0,4)	0 (0,0)
Palpitations	1 (0,4)	0 (0,0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Diarrhoea	1 (0,4)	0 (0,0)
HEPATOBIILIARY DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hepatitis Toxic	1 (0,4)	1 (0,4)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS, n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)
Anaphylactic Reaction	1 (0,4)	0 (0,0)
Hypersensitivity	1 (0,4)	0 (0,0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS, n (%)	5 (1,8)	0 (0,0)
Central Nervous System Enteroviral Infection	2 (0,7)	0 (0,0)
Encephalitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Meningoencephalitis Viral	1 (0,4)	0 (0,0)
Pulmonary Tuberculosis	1 (0,4)	0 (0,0)

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

	Behandlungsgruppen	
	Ublituximab	Teriflunomid
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS, n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)
Femoral Neck Fracture	1 (0,4)	0 (0,0)
Infusion Related Reaction	1 (0,4)	0 (0,0)
INVESTIGATIONS, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lipase Increased	0 (0,0)	1 (0,4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Myalgia	1 (0,4)	0 (0,0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Bronchospasm	1 (0,4)	0 (0,0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS, n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)
Rash Maculo-Papular	1 (0,4)	0 (0,0)
Toxic Skin Eruption	1 (0,4)	0 (0,0)
ULTIMATE II	N = 272	N = 273
Studienabbrüche aufgrund von UE insgesamt, n (%)	5 (1,8)	2 (0,7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Febrile Neutropenia	1 (0,4)	0 (0,0)
CARDIAC DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Left Ventricular Hypertrophy	1 (0,4)	0 (0,0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Gastric Ulcer	1 (0,4)	0 (0,0)
Pancreatitis Haemorrhagic	1 (0,4)	0 (0,0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS, n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)
Decreased Activity	1 (0,4)	0 (0,0)

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

	Behandlungsgruppen	
	Ublituximab	Teriflunomid
Fatigue	1 (0,4)	0 (0,0)
Oedema Peripheral	1 (0,4)	0 (0,0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS, n (%)	2 (0,7)	1 (0,4)
Chronic Hepatitis B	1 (0,4)	0 (0,0)
Pneumonia	1 (0,4)	0 (0,0)
Pyelonephritis Chronic	0 (0,0)	1 (0,4)
Tracheobronchitis	1 (0,4)	0 (0,0)
INVESTIGATIONS, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
Alanine Aminotransferase Increased	0 (0,0)	1 (0,4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Muscular Weakness	1 (0,4)	0 (0,0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Dysaesthesia	1 (0,4)	0 (0,0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hydrothorax	1 (0,4)	0 (0,0)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Ergebnisse der gepoolten Analyse***Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	545	16 (2,9)	548	21 (3,8)	0,77 [0,4 ; 1,45]	0,76 [0,39 ; 1,47];	-0,9 [-3,04 ; 1,25]; 0,504
	Any	545	94 (17,2)	548	82 (15)	1,15 [0,88 ; 1,51]	1,18 [0,86 ; 1,64];	2,28 [-2,07 ; 6,64]; 0,324
	Leukocytosis	545	6 (1,1)	548	15 (2,7)	0,4 [0,16 ; 1,03]	0,4 [0,15 ; 1,03];	-1,64 [-3,26 ; -0,01]; 0,076
	Leukopenia	545	11 (2)	548	19 (3,5)	0,58 [0,28 ; 1,21]	0,57 [0,27 ; 1,22];	-1,45 [-3,38 ; 0,49]; 0,194
	Lymphopenia	545	53 (9,7)	548	6 (1,1)	8,88 [3,85 ; 20,49]	9,73 [4,15 ; 22,84];	8,63 [5,99 ; 11,27]; 0
	Neutropenia	545	18 (3,3)	548	23 (4,2)	0,79 [0,43 ; 1,44]	0,78 [0,42 ; 1,46];	-0,89 [-3,15 ; 1,36]; 0,525
	Neutrophilia	545	7 (1,3)	548	13 (2,4)	0,54 [0,22 ; 1,35]	0,54 [0,21 ; 1,35];	-1,09 [-2,67 ; 0,5]; 0,259
Cardiac disorders	Any	545	68 (12,5)	548	50 (9,1)	1,37 [0,97 ; 1,93]	1,42 [0,97 ; 2,09];	3,35 [-0,32 ; 7,03]; 0,08
	Sinus Tachycardia	545	25 (4,6)	548	10 (1,8)	2,51 [1,22 ; 5,18]	2,59 [1,23 ; 5,44];	2,76 [0,68 ; 4,85]; 0,01
	Tachycardia	545	20 (3,7)	548	16 (2,9)	1,26 [0,66 ; 2,4]	1,27 [0,65 ; 2,47];	0,75 [-1,37 ; 2,87]; 0,503
Ear and labyrinth disorders	Any	545	23 (4,2)	548	14 (2,6)	1,65 [0,86 ; 3,18]	1,68 [0,86 ; 3,3];	1,67 [-0,48 ; 3,81]; 0,136
Eye disorders	Any	545	28 (5,1)	548	31 (5,7)	0,91 [0,55 ; 1,49]	0,9 [0,53 ; 1,53];	-0,52 [-3,2 ; 2,16]; 0,789
Gastrointestinal disorders	Abdominal Pain	545	43 (7,9)	548	21 (3,8)	2,06 [1,24 ; 3,42]	2,15 [1,26 ; 3,67];	4,06 [1,28 ; 6,83]; 0,004
	Abdominal Pain Upper	545	20 (3,7)	548	23 (4,2)	0,87 [0,49 ; 1,57]	0,87 [0,47 ; 1,6];	-0,53 [-2,83 ; 1,78]; 0,756

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Any	545	191 (35)	548	202 (36,9)	0,95 [0,81 ; 1,11]	0,92 [0,72 ; 1,18];	-1,82 [-7,5 ; 3,87]; 0,571
	Chronic Gastritis	545	4 (0,7)	548	10 (1,8)	0,4 [0,13 ; 1,27]	0,4 [0,12 ; 1,28];	-1,09 [-2,42 ; 0,24]; 0,177
	Constipation	545	23 (4,2)	548	23 (4,2)	1,01 [0,57 ; 1,77]	1,01 [0,56 ; 1,82];	0,02 [-2,36 ; 2,4]; 1
	Diarrhoea	545	44 (8,1)	548	58 (10,6)	0,76 [0,53 ; 1,11]	0,74 [0,49 ; 1,12];	-2,51 [-5,96 ; 0,93]; 0,176
	Dyspepsia	545	23 (4,2)	548	20 (3,6)	1,16 [0,64 ; 2,08]	1,16 [0,63 ; 2,14];	0,57 [-1,73 ; 2,88]; 0,644
	Nausea	545	58 (10,6)	548	43 (7,8)	1,36 [0,93 ; 1,98]	1,4 [0,92 ; 2,12];	2,8 [-0,64 ; 6,23]; 0,118
	Toothache	545	23 (4,2)	548	21 (3,8)	1,1 [0,62 ; 1,97]	1,11 [0,6 ; 2,02];	0,39 [-1,94 ; 2,72]; 0,761
	Vomiting	545	10 (1,8)	548	17 (3,1)	0,59 [0,27 ; 1,28]	0,58 [0,26 ; 1,29];	-1,27 [-3,1 ; 0,57]; 0,242
General disorders and administration site conditions	Any	545	233 (42,8)	548	108 (19,7)	2,17 [1,79 ; 2,64]	3,04 [2,32 ; 3,99];	23,04 [17,72 ; 28,37]; 0
	Asthenia	545	26 (4,8)	548	29 (5,3)	0,9 [0,54 ; 1,51]	0,9 [0,52 ; 1,54];	-0,52 [-3,11 ; 2,07]; 0,782
	Chest Pain	545	11 (2)	548	5 (0,9)	2,21 [0,77 ; 6,32]	2,24 [0,77 ; 6,48];	1,11 [-0,32 ; 2,53]; 0,14
	Chills	545	44 (8,1)	548	4 (0,7)	11,06 [4 ; 30,57]	11,94 [4,26 ; 33,48];	7,34 [4,95 ; 9,74]; 0
	Fatigue	545	28 (5,1)	548	20 (3,6)	1,41 [0,8 ; 2,47]	1,43 [0,8 ; 2,57];	1,49 [-0,94 ; 3,92]; 0,241
	Hyperthermia	545	31 (5,7)	548	6 (1,1)	5,2 [2,19 ; 12,35]	5,45 [2,25 ; 13,17];	4,59 [2,46 ; 6,72]; 0
	Influenza Like Illness	545	39 (7,2)	548	11 (2)	3,56 [1,85 ; 6,89]	3,76 [1,91 ; 7,43];	5,15 [2,69 ; 7,61]; 0
	Pyrexia	545	76 (13,9)	548	27 (4,9)	2,83 [1,85 ; 4,32]	3,13 [1,98 ; 4,94];	9,02 [5,59 ; 12,44]; 0
Hepatobiliary disorders	Any	545	13 (2,4)	548	12 (2,2)	1,09 [0,5 ; 2,37]	1,09 [0,49 ; 2,41];	0,2 [-1,58 ; 1,97]; 0,843
Immune system disorders	Any	545	25 (4,6)	548	17 (3,1)	1,48 [0,81 ; 2,71]	1,5 [0,8 ; 2,81];	1,48 [-0,79 ; 3,76]; 0,212
	Hypersensitivity	545	13 (2,4)	548	5 (0,9)	2,61 [0,94 ; 7,28]	2,65 [0,94 ; 7,5];	1,47 [-0,04 ; 2,98]; 0,061

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Infections and infestations	Acute Sinusitis	545	14 (2,6)	548	7 (1,3)	2,01 [0,82 ; 4,94]	2,04 [0,82 ; 5,09];	1,29 [-0,34 ; 2,92]; 0,129
	Any	545	304 (55,8)	548	298 (54,4)	1,03 [0,92 ; 1,14]	1,06 [0,83 ; 1,34];	1,4 [-4,5 ; 7,3]; 0,67
	Bronchitis	545	24 (4,4)	548	18 (3,3)	1,34 [0,74 ; 2,44]	1,36 [0,73 ; 2,53];	1,12 [-1,16 ; 3,4]; 0,35
	Conjunctivitis	545	9 (1,7)	548	10 (1,8)	0,9 [0,37 ; 2,21]	0,9 [0,36 ; 2,24];	-0,17 [-1,72 ; 1,38]; 1
	Cystitis	545	25 (4,6)	548	20 (3,6)	1,26 [0,71 ; 2,24]	1,27 [0,7 ; 2,31];	0,94 [-1,42 ; 3,29]; 0,451
	Gastroenteritis	545	4 (0,7)	548	11 (2)	0,37 [0,12 ; 1,14]	0,36 [0,11 ; 1,14];	-1,27 [-2,65 ; 0,1]; 0,116
	Influenza	545	14 (2,6)	548	15 (2,7)	0,94 [0,46 ; 1,93]	0,94 [0,45 ; 1,96];	-0,17 [-2,07 ; 1,74]; 1
	Nasopharyngitis	545	100 (18,3)	548	98 (17,9)	1,03 [0,8 ; 1,32]	1,03 [0,76 ; 1,4];	0,47 [-4,1 ; 5,03]; 0,875
	Oral Herpes	545	17 (3,1)	548	18 (3,3)	0,95 [0,49 ; 1,82]	0,95 [0,48 ; 1,86];	-0,17 [-2,25 ; 1,92]; 1
	Pharyngitis	545	32 (5,9)	548	12 (2,2)	2,68 [1,4 ; 5,15]	2,79 [1,42 ; 5,47];	3,68 [1,36 ; 6]; 0,002
	Pneumonia	545	12 (2,2)	548	6 (1,1)	2,01 [0,76 ; 5,32]	2,03 [0,76 ; 5,46];	1,11 [-0,4 ; 2,62]; 0,163
	Respiratory Tract Infection	545	42 (7,7)	548	38 (6,9)	1,11 [0,73 ; 1,7]	1,12 [0,71 ; 1,77];	0,77 [-2,32 ; 3,86]; 0,644
	Respiratory Tract Infection Viral	545	42 (7,7)	548	31 (5,7)	1,36 [0,87 ; 2,13]	1,39 [0,86 ; 2,25];	2,05 [-0,91 ; 5,01]; 0,184
	Rhinitis	545	24 (4,4)	548	21 (3,8)	1,15 [0,65 ; 2,04]	1,16 [0,64 ; 2,1];	0,57 [-1,78 ; 2,93]; 0,651
	Sinusitis	545	21 (3,9)	548	24 (4,4)	0,88 [0,5 ; 1,56]	0,87 [0,48 ; 1,59];	-0,53 [-2,88 ; 1,83]; 0,761
	Tonsillitis	545	9 (1,7)	548	11 (2)	0,82 [0,34 ; 1,97]	0,82 [0,34 ; 1,99];	-0,36 [-1,94 ; 1,23]; 0,822
Upper Respiratory Tract Infection	545	41 (7,5)	548	38 (6,9)	1,08 [0,71 ; 1,66]	1,09 [0,69 ; 1,73];	0,59 [-2,48 ; 3,66]; 0,727	
Urinary Tract Infection	545	22 (4)	548	29 (5,3)	0,76 [0,44 ; 1,31]	0,75 [0,43 ; 1,33];	-1,26 [-3,75 ; 1,24]; 0,39	

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Injury, poisoning and procedural complications	Vaginal Infection	545	13 (2,4)	548	10 (1,8)	1,31 [0,58 ; 2,96]	1,31 [0,57 ; 3,02];	0,56 [-1,14 ; 2,26]; 0,536
	Any	545	76 (13,9)	548	63 (11,5)	1,21 [0,89 ; 1,66]	1,25 [0,87 ; 1,78];	2,45 [-1,5 ; 6,4]; 0,239
	Infusion Related Reaction	545	27 (5)	548	3 (0,5)	9,05 [2,76 ; 29,65]	9,47 [2,86 ; 31,4];	4,41 [2,48 ; 6,33]; 0
Investigations	Alanine Aminotransferase Increased	545	21 (3,9)	548	26 (4,7)	0,81 [0,46 ; 1,43]	0,8 [0,45 ; 1,45];	-0,89 [-3,3 ; 1,51]; 0,551
	Amylase Increased	545	11 (2)	548	1 (0,2)	11,06 [1,43 ; 85,38]	11,27 [1,45 ; 87,58];	1,84 [0,6 ; 3,07]; 0,003
	Any	545	170 (31,2)	548	129 (23,5)	1,33 [1,09 ; 1,61]	1,47 [1,13 ; 1,92];	7,65 [2,39 ; 12,92]; 0,005
	Aspartate Aminotransferase Increased	545	24 (4,4)	548	10 (1,8)	2,41 [1,17 ; 5]	2,48 [1,17 ; 5,23];	2,58 [0,52 ; 4,63]; 0,015
	Body Temperature Increased	545	24 (4,4)	548	6 (1,1)	4,02 [1,66 ; 9,76]	4,16 [1,69 ; 10,26];	3,31 [1,38 ; 5,24]; 0,001
	Lipase Increased	545	15 (2,8)	548	19 (3,5)	0,79 [0,41 ; 1,55]	0,79 [0,4 ; 1,57];	-0,71 [-2,77 ; 1,34]; 0,602
	Lymphocyte Count Decreased	545	49 (9)	548	10 (1,8)	4,93 [2,52 ; 9,63]	5,31 [2,66 ; 10,61];	7,17 [4,52 ; 9,82]; 0
	Weight Decreased	545	5 (0,9)	548	10 (1,8)	0,5 [0,17 ; 1,46]	0,5 [0,17 ; 1,47];	-0,91 [-2,28 ; 0,47]; 0,298
	White Blood Cell Count Decreased	545	7 (1,3)	548	15 (2,7)	0,47 [0,19 ; 1,14]	0,46 [0,19 ; 1,14];	-1,45 [-3,11 ; 0,21]; 0,13
Metabolism and nutrition disorders	Any	545	18 (3,3)	548	22 (4)	0,82 [0,45 ; 1,52]	0,82 [0,43 ; 1,54];	-0,71 [-2,94 ; 1,51]; 0,629
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any	545	129 (23,7)	548	119 (21,7)	1,09 [0,88 ; 1,36]	1,12 [0,84 ; 1,48];	1,95 [-3,01 ; 6,92]; 0,47
	Arthralgia	545	21 (3,9)	548	19 (3,5)	1,11 [0,6 ; 2,04]	1,12 [0,59 ; 2,1];	0,39 [-1,84 ; 2,61]; 0,75
	Back Pain	545	51 (9,4)	548	53 (9,7)	0,97 [0,67 ; 1,39]	0,96 [0,64 ; 1,44];	-0,31 [-3,79 ; 3,17]; 0,918
	Myalgia	545	13 (2,4)	548	16 (2,9)	0,82 [0,4 ; 1,68]	0,81 [0,39 ; 1,71];	-0,53 [-2,44 ; 1,37]; 0,707

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Neck Pain	545	14 (2,6)	548	13 (2,4)	1,08 [0,51 ; 2,28]	1,09 [0,51 ; 2,33];	0,2 [-1,64 ; 2,04]; 0,848
	Pain In Extremity	545	31 (5,7)	548	24 (4,4)	1,3 [0,77 ; 2,18]	1,32 [0,76 ; 2,27];	1,31 [-1,28 ; 3,9]; 0,336
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Any	545	14 (2,6)	548	10 (1,8)	1,41 [0,63 ; 3,14]	1,42 [0,62 ; 3,22];	0,74 [-0,99 ; 2,48]; 0,418
Nervous system disorders	Any	545	239 (43,9)	548	209 (38,1)	1,15 [1 ; 1,33]	1,27 [1 ; 1,61];	5,71 [-0,11 ; 11,54]; 0,057
	Dizziness	545	24 (4,4)	548	17 (3,1)	1,42 [0,77 ; 2,61]	1,44 [0,76 ; 2,71];	1,3 [-0,95 ; 3,55]; 0,27
	Headache	545	187 (34,3)	548	146 (26,6)	1,29 [1,07 ; 1,54]	1,44 [1,11 ; 1,86];	7,67 [2,23 ; 13,11]; 0,007
	Hypoaesthesia	545	7 (1,3)	548	15 (2,7)	0,47 [0,19 ; 1,14]	0,46 [0,19 ; 1,14];	-1,45 [-3,11 ; 0,21]; 0,13
	Paraesthesia	545	11 (2)	548	11 (2)	1,01 [0,44 ; 2,3]	1,01 [0,43 ; 2,34];	0,01 [-1,65 ; 1,68]; 1
Psychiatric disorders	Anxiety	545	24 (4,4)	548	23 (4,2)	1,05 [0,6 ; 1,84]	1,05 [0,59 ; 1,89];	0,21 [-2,2 ; 2,61]; 0,883
	Any	545	83 (15,2)	548	67 (12,2)	1,25 [0,92 ; 1,68]	1,29 [0,91 ; 1,82];	3 [-1,07 ; 7,08]; 0,16
	Depression	545	8 (1,5)	548	10 (1,8)	0,8 [0,32 ; 2,02]	0,8 [0,31 ; 2,05];	-0,36 [-1,87 ; 1,15]; 0,813
	Insomnia	545	33 (6,1)	548	16 (2,9)	2,07 [1,16 ; 3,72]	2,14 [1,17 ; 3,94];	3,14 [0,69 ; 5,58]; 0,013
Renal and urinary disorders	Any	545	37 (6,8)	548	36 (6,6)	1,03 [0,66 ; 1,61]	1,04 [0,64 ; 1,67];	0,22 [-2,74 ; 3,18]; 0,904
	Leukocyturia	545	11 (2)	548	8 (1,5)	1,38 [0,56 ; 3,41]	1,39 [0,55 ; 3,48];	0,56 [-0,99 ; 2,11]; 0,499
Reproductive system and breast disorders	Any	545	48 (8,8)	548	53 (9,7)	0,91 [0,63 ; 1,32]	0,9 [0,6 ; 1,36];	-0,86 [-4,3 ; 2,57]; 0,676
	Dysmenorrhoea	545	17 (3,1)	548	21 (3,8)	0,81 [0,43 ; 1,53]	0,81 [0,42 ; 1,55];	-0,71 [-2,88 ; 1,46]; 0,621
	Any	545	110 (20,2)	548	69 (12,6)	1,6 [1,22 ; 2,11]	1,76 [1,26 ; 2,44];	7,59 [3,23 ; 11,96]; 0,001

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	545	24 (4,4)	548	10 (1,8)	2,41 [1,17 ; 5]	2,48 [1,17 ; 5,23];	2,58 [0,52 ; 4,63]; 0,015
	Dyspnoea	545	12 (2,2)	548	2 (0,4)	6,03 [1,36 ; 26,83]	6,15 [1,37 ; 27,59];	1,84 [0,51 ; 3,17]; 0,007
	Oropharyngeal Pain	545	31 (5,7)	548	19 (3,5)	1,64 [0,94 ; 2,87]	1,68 [0,94 ; 3,01];	2,22 [-0,25 ; 4,7]; 0,084
	Rhinitis Allergic	545	10 (1,8)	548	11 (2)	0,91 [0,39 ; 2,13]	0,91 [0,38 ; 2,17];	-0,17 [-1,8 ; 1,45]; 1
	Throat Irritation	545	16 (2,9)	548	1 (0,2)	16,09 [2,14 ; 120,89]	16,54 [2,19 ; 125,19];	2,75 [1,29 ; 4,21]; 0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	545	19 (3,5)	548	84 (15,3)	0,23 [0,14 ; 0,37]	0,2 [0,12 ; 0,33];	-11,84 [-15,23 ; -8,46]; 0
	Any	545	84 (15,4)	548	134 (24,5)	0,63 [0,49 ; 0,81]	0,56 [0,42 ; 0,76];	-9,04 [-13,74 ; -4,33]; 0
	Erythema	545	12 (2,2)	548	4 (0,7)	3,02 [0,98 ; 9,29]	3,06 [0,98 ; 9,55];	1,47 [0,05 ; 2,9]; 0,047
	Pruritus	545	10 (1,8)	548	6 (1,1)	1,68 [0,61 ; 4,58]	1,69 [0,61 ; 4,68];	0,74 [-0,68 ; 2,16]; 0,328
	Rash	545	7 (1,3)	548	12 (2,2)	0,59 [0,23 ; 1,48]	0,58 [0,23 ; 1,49];	-0,91 [-2,45 ; 0,64]; 0,355
Vascular disorders	Any	545	41 (7,5)	548	55 (10)	0,75 [0,51 ; 1,1]	0,73 [0,48 ; 1,11];	-2,51 [-5,87 ; 0,84]; 0,165
	Hypertension	545	21 (3,9)	548	37 (6,8)	0,57 [0,34 ; 0,96]	0,55 [0,32 ; 0,96];	-2,9 [-5,55 ; -0,25]; 0,042

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Any	545	34 (6,2)	548	13 (2,4)	2,63 [1,4 ; 4,93]	2,74 [1,43 ; 5,25];	3,87 [1,47 ; 6,26]; 0,002
	Lymphopenia	545	22 (4)	548	3 (0,5)	7,37 [2,22 ; 24,49]	7,64 [2,27 ; 25,68];	3,49 [1,73 ; 5,25]; 0
	Neutropenia	545	11 (2)	548	6 (1,1)	1,84 [0,69 ; 4,95]	1,86 [0,68 ; 5,07];	0,92 [-0,54 ; 2,39]; 0,233
Infections and infestations	Any	545	20 (3,7)	548	11 (2)	1,83 [0,88 ; 3,78]	1,86 [0,88 ; 3,92];	1,66 [-0,3 ; 3,63]; 0,104
Investigations	Any	545	55 (10,1)	548	26 (4,7)	2,13 [1,35 ; 3,34]	2,25 [1,39 ; 3,65];	5,35 [2,25 ; 8,44]; 0,001
	Lymphocyte Count Decreased	545	30 (5,5)	548	0 (0)	61,34 [3,76 ; 1000,52]	64,9 [3,96 ; 1064,16];	5,5 [3,55 ; 7,44]; 0

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	545	16 (2,9)	548	20 (3,6)	0,8 [0,42 ; 1,54]	0,8 [0,41 ; 1,56];	-0,71 [-2,83 ; 1,4]; 0,612
	Any	545	73 (13,4)	548	77 (14,1)	0,95 [0,71 ; 1,28]	0,95 [0,67 ; 1,34];	-0,66 [-4,74 ; 3,42]; 0,792
	Leukocytosis	545	6 (1,1)	548	15 (2,7)	0,4 [0,16 ; 1,03]	0,4 [0,15 ; 1,03];	-1,64 [-3,26 ; -0,01]; 0,076
	Leukopenia	545	11 (2)	548	19 (3,5)	0,58 [0,28 ; 1,21]	0,57 [0,27 ; 1,22];	-1,45 [-3,38 ; 0,49]; 0,194
	Lymphopenia	545	34 (6,2)	548	4 (0,7)	8,55 [3,05 ; 23,92]	9,05 [3,19 ; 25,68];	5,51 [3,36 ; 7,66]; 0
	Neutropenia	545	8 (1,5)	548	20 (3,6)	0,4 [0,18 ; 0,91]	0,39 [0,17 ; 0,9];	-2,18 [-4,05 ; -0,32]; 0,033
	Neutrophilia	545	7 (1,3)	548	12 (2,2)	0,59 [0,23 ; 1,48]	0,58 [0,23 ; 1,49];	-0,91 [-2,45 ; 0,64]; 0,355
Cardiac disorders	Any	545	68 (12,5)	548	50 (9,1)	1,37 [0,97 ; 1,93]	1,42 [0,97 ; 2,09];	3,35 [-0,32 ; 7,03]; 0,08
	Sinus Tachycardia	545	25 (4,6)	548	10 (1,8)	2,51 [1,22 ; 5,18]	2,59 [1,23 ; 5,44];	2,76 [0,68 ; 4,85]; 0,01
	Tachycardia	545	20 (3,7)	548	16 (2,9)	1,26 [0,66 ; 2,4]	1,27 [0,65 ; 2,47];	0,75 [-1,37 ; 2,87]; 0,503
Ear and labyrinth disorders	Any	545	23 (4,2)	548	13 (2,4)	1,78 [0,91 ; 3,48]	1,81 [0,91 ; 3,62];	1,85 [-0,27 ; 3,96]; 0,093
Eye disorders	Any	545	27 (5)	548	31 (5,7)	0,88 [0,53 ; 1,45]	0,87 [0,51 ; 1,48];	-0,7 [-3,36 ; 1,95]; 0,686
Gastrointestinal disorders	Abdominal Pain	545	43 (7,9)	548	21 (3,8)	2,06 [1,24 ; 3,42]	2,15 [1,26 ; 3,67];	4,06 [1,28 ; 6,83]; 0,004
	Abdominal Pain Upper	545	20 (3,7)	548	23 (4,2)	0,87 [0,49 ; 1,57]	0,87 [0,47 ; 1,6];	-0,53 [-2,83 ; 1,78]; 0,756
	Any	545	190 (34,9)	548	199 (36,3)	0,96 [0,82 ; 1,13]	0,94 [0,73 ; 1,2];	-1,45 [-7,13 ; 4,22]; 0,658
	Chronic Gastritis	545	4 (0,7)	548	10 (1,8)	0,4 [0,13 ; 1,27]	0,4 [0,12 ; 1,28];	-1,09 [-2,42 ; 0,24]; 0,177
	Constipation	545	23 (4,2)	548	23 (4,2)	1,01 [0,57 ; 1,77]	1,01 [0,56 ; 1,82];	0,02 [-2,36 ; 2,4]; 1

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Diarrhoea	545	44 (8,1)	548	58 (10,6)	0,76 [0,53 ; 1,11]	0,74 [0,49 ; 1,12];	-2,51 [-5,96 ; 0,93]; 0,176
	Dyspepsia	545	23 (4,2)	548	20 (3,6)	1,16 [0,64 ; 2,08]	1,16 [0,63 ; 2,14];	0,57 [-1,73 ; 2,88]; 0,644
	Nausea	545	58 (10,6)	548	43 (7,8)	1,36 [0,93 ; 1,98]	1,4 [0,92 ; 2,12];	2,8 [-0,64 ; 6,23]; 0,118
	Toothache	545	23 (4,2)	548	21 (3,8)	1,1 [0,62 ; 1,97]	1,11 [0,6 ; 2,02];	0,39 [-1,94 ; 2,72]; 0,761
	Vomiting	545	10 (1,8)	548	17 (3,1)	0,59 [0,27 ; 1,28]	0,58 [0,26 ; 1,29];	-1,27 [-3,1 ; 0,57]; 0,242
General disorders and administration site conditions	Any	545	232 (42,6)	548	108 (19,7)	2,16 [1,78 ; 2,63]	3,02 [2,3 ; 3,96];	22,86 [17,54 ; 28,18]; 0
	Asthenia	545	26 (4,8)	548	29 (5,3)	0,9 [0,54 ; 1,51]	0,9 [0,52 ; 1,54];	-0,52 [-3,11 ; 2,07]; 0,782
	Chest Pain	545	11 (2)	548	5 (0,9)	2,21 [0,77 ; 6,32]	2,24 [0,77 ; 6,48];	1,11 [-0,32 ; 2,53]; 0,14
	Chills	545	43 (7,9)	548	4 (0,7)	10,81 [3,91 ; 29,91]	11,65 [4,15 ; 32,69];	7,16 [4,79 ; 9,53]; 0
	Fatigue	545	28 (5,1)	548	20 (3,6)	1,41 [0,8 ; 2,47]	1,43 [0,8 ; 2,57];	1,49 [-0,94 ; 3,92]; 0,241
	Hyperthermia	545	31 (5,7)	548	6 (1,1)	5,2 [2,19 ; 12,35]	5,45 [2,25 ; 13,17];	4,59 [2,46 ; 6,72]; 0
	Influenza Like Illness	545	39 (7,2)	548	11 (2)	3,56 [1,85 ; 6,89]	3,76 [1,91 ; 7,43];	5,15 [2,69 ; 7,61]; 0
	Pyrexia	545	75 (13,8)	548	27 (4,9)	2,79 [1,83 ; 4,27]	3,08 [1,95 ; 4,86];	8,83 [5,42 ; 12,25]; 0
Hepatobiliary disorders	Any	545	11 (2)	548	12 (2,2)	0,92 [0,41 ; 2,07]	0,92 [0,4 ; 2,1];	-0,17 [-1,87 ; 1,53]; 1
Immune system disorders	Any	545	24 (4,4)	548	16 (2,9)	1,51 [0,81 ; 2,81]	1,53 [0,8 ; 2,92];	1,48 [-0,74 ; 3,71]; 0,202
	Hypersensitivity	545	13 (2,4)	548	5 (0,9)	2,61 [0,94 ; 7,28]	2,65 [0,94 ; 7,5];	1,47 [-0,04 ; 2,98]; 0,061
Infections and infestations	Acute Sinusitis	545	12 (2,2)	548	7 (1,3)	1,72 [0,68 ; 4,35]	1,74 [0,68 ; 4,45];	0,92 [-0,63 ; 2,47]; 0,258
	Any	545	301 (55,2)	548	296 (54)	1,02 [0,92 ; 1,14]	1,05 [0,83 ; 1,33];	1,21 [-4,69 ; 7,12]; 0,716
	Bronchitis	545	24 (4,4)	548	17 (3,1)	1,42 [0,77 ; 2,61]	1,44 [0,76 ; 2,71];	1,3 [-0,95 ; 3,55]; 0,27

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Conjunctivitis	545	9 (1,7)	548	10 (1,8)	0,9 [0,37 ; 2,21]	0,9 [0,36 ; 2,24];	-0,17 [-1,72 ; 1,38]; 1
	Cystitis	545	25 (4,6)	548	20 (3,6)	1,26 [0,71 ; 2,24]	1,27 [0,7 ; 2,31];	0,94 [-1,42 ; 3,29]; 0,451
	Gastroenteritis	545	4 (0,7)	548	11 (2)	0,37 [0,12 ; 1,14]	0,36 [0,11 ; 1,14];	-1,27 [-2,65 ; 0,1]; 0,116
	Influenza	545	14 (2,6)	548	15 (2,7)	0,94 [0,46 ; 1,93]	0,94 [0,45 ; 1,96];	-0,17 [-2,07 ; 1,74]; 1
	Nasopharyngitis	545	100 (18,3)	548	98 (17,9)	1,03 [0,8 ; 1,32]	1,03 [0,76 ; 1,4];	0,47 [-4,1 ; 5,03]; 0,875
	Oral Herpes	545	17 (3,1)	548	18 (3,3)	0,95 [0,49 ; 1,82]	0,95 [0,48 ; 1,86];	-0,17 [-2,25 ; 1,92]; 1
	Pharyngitis	545	32 (5,9)	548	12 (2,2)	2,68 [1,4 ; 5,15]	2,79 [1,42 ; 5,47];	3,68 [1,36 ; 6]; 0,002
	Pneumonia	545	10 (1,8)	548	5 (0,9)	2,01 [0,69 ; 5,84]	2,03 [0,69 ; 5,98];	0,92 [-0,46 ; 2,3]; 0,206
	Respiratory Tract Infection	545	42 (7,7)	548	38 (6,9)	1,11 [0,73 ; 1,7]	1,12 [0,71 ; 1,77];	0,77 [-2,32 ; 3,86]; 0,644
	Respiratory Tract Infection Viral	545	42 (7,7)	548	31 (5,7)	1,36 [0,87 ; 2,13]	1,39 [0,86 ; 2,25];	2,05 [-0,91 ; 5,01]; 0,184
	Rhinitis	545	24 (4,4)	548	21 (3,8)	1,15 [0,65 ; 2,04]	1,16 [0,64 ; 2,1];	0,57 [-1,78 ; 2,93]; 0,651
	Sinusitis	545	21 (3,9)	548	24 (4,4)	0,88 [0,5 ; 1,56]	0,87 [0,48 ; 1,59];	-0,53 [-2,88 ; 1,83]; 0,761
	Tonsillitis	545	9 (1,7)	548	11 (2)	0,82 [0,34 ; 1,97]	0,82 [0,34 ; 1,99];	-0,36 [-1,94 ; 1,23]; 0,822
	Upper Respiratory Tract Infection	545	41 (7,5)	548	38 (6,9)	1,08 [0,71 ; 1,66]	1,09 [0,69 ; 1,73];	0,59 [-2,48 ; 3,66]; 0,727
	Urinary Tract Infection	545	22 (4)	548	29 (5,3)	0,76 [0,44 ; 1,31]	0,75 [0,43 ; 1,33];	-1,26 [-3,75 ; 1,24]; 0,39
	Vaginal Infection	545	13 (2,4)	548	10 (1,8)	1,31 [0,58 ; 2,96]	1,31 [0,57 ; 3,02];	0,56 [-1,14 ; 2,26]; 0,536
Injury, poisoning and procedural complications	Any	545	74 (13,6)	548	63 (11,5)	1,18 [0,86 ; 1,62]	1,21 [0,84 ; 1,73];	2,08 [-1,84 ; 6,01]; 0,316
	Infusion Related Reaction	545	26 (4,8)	548	3 (0,5)	8,71 [2,65 ; 28,62]	9,1 [2,74 ; 30,25];	4,22 [2,33 ; 6,12]; 0

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Investigations	Alanine Aminotransferase Increased	545	19 (3,5)	548	23 (4,2)	0,83 [0,46 ; 1,51]	0,82 [0,44 ; 1,53];	-0,71 [-2,99 ; 1,57]; 0,637
	Any	545	137 (25,1)	548	122 (22,3)	1,13 [0,91 ; 1,4]	1,17 [0,89 ; 1,55];	2,87 [-2,16 ; 7,91]; 0,286
	Aspartate Aminotransferase Increased	545	21 (3,9)	548	8 (1,5)	2,64 [1,18 ; 5,91]	2,71 [1,19 ; 6,16];	2,39 [0,49 ; 4,3]; 0,015
	Body Temperature Increased	545	24 (4,4)	548	6 (1,1)	4,02 [1,66 ; 9,76]	4,16 [1,69 ; 10,26];	3,31 [1,38 ; 5,24]; 0,001
	Lipase Increased	545	11 (2)	548	14 (2,6)	0,79 [0,36 ; 1,72]	0,79 [0,35 ; 1,75];	-0,54 [-2,31 ; 1,24]; 0,687
	Lymphocyte Count Decreased	545	20 (3,7)	548	10 (1,8)	2,01 [0,95 ; 4,26]	2,05 [0,95 ; 4,42];	1,84 [-0,09 ; 3,78]; 0,066
	Weight Decreased	545	5 (0,9)	548	10 (1,8)	0,5 [0,17 ; 1,46]	0,5 [0,17 ; 1,47];	-0,91 [-2,28 ; 0,47]; 0,298
	White Blood Cell Count Decreased	545	6 (1,1)	548	15 (2,7)	0,4 [0,16 ; 1,03]	0,4 [0,15 ; 1,03];	-1,64 [-3,26 ; -0,01]; 0,076
Metabolism and nutrition disorders	Any	545	17 (3,1)	548	18 (3,3)	0,95 [0,49 ; 1,82]	0,95 [0,48 ; 1,86];	-0,17 [-2,25 ; 1,92]; 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any	545	128 (23,5)	548	119 (21,7)	1,08 [0,87 ; 1,35]	1,11 [0,83 ; 1,47];	1,77 [-3,19 ; 6,73]; 0,515
	Arthralgia	545	21 (3,9)	548	19 (3,5)	1,11 [0,6 ; 2,04]	1,12 [0,59 ; 2,1];	0,39 [-1,84 ; 2,61]; 0,75
	Back Pain	545	51 (9,4)	548	53 (9,7)	0,97 [0,67 ; 1,39]	0,96 [0,64 ; 1,44];	-0,31 [-3,79 ; 3,17]; 0,918
	Myalgia	545	13 (2,4)	548	16 (2,9)	0,82 [0,4 ; 1,68]	0,81 [0,39 ; 1,71];	-0,53 [-2,44 ; 1,37]; 0,707
	Neck Pain	545	14 (2,6)	548	13 (2,4)	1,08 [0,51 ; 2,28]	1,09 [0,51 ; 2,33];	0,2 [-1,64 ; 2,04]; 0,848
	Pain In Extremity	545	31 (5,7)	548	24 (4,4)	1,3 [0,77 ; 2,18]	1,32 [0,76 ; 2,27];	1,31 [-1,28 ; 3,9]; 0,336
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl	Any	545	13 (2,4)	548	10 (1,8)	1,31 [0,58 ; 2,96]	1,31 [0,57 ; 3,02];	0,56 [-1,14 ; 2,26]; 0,536

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
cysts and polyps)								
Nervous system disorders	Any	545	239 (43,9)	548	204 (37,2)	1,18 [1,02 ; 1,36]	1,32 [1,03 ; 1,68];	6,63 [0,82 ; 12,44]; 0,027
	Dizziness	545	24 (4,4)	548	17 (3,1)	1,42 [0,77 ; 2,61]	1,44 [0,76 ; 2,71];	1,3 [-0,95 ; 3,55]; 0,27
	Headache	545	187 (34,3)	548	146 (26,6)	1,29 [1,07 ; 1,54]	1,44 [1,11 ; 1,86];	7,67 [2,23 ; 13,11]; 0,007
	Hypoaesthesia	545	7 (1,3)	548	15 (2,7)	0,47 [0,19 ; 1,14]	0,46 [0,19 ; 1,14];	-1,45 [-3,11 ; 0,21]; 0,13
	Paraesthesia	545	11 (2)	548	11 (2)	1,01 [0,44 ; 2,3]	1,01 [0,43 ; 2,34];	0,01 [-1,65 ; 1,68]; 1
Psychiatric disorders	Anxiety	545	24 (4,4)	548	23 (4,2)	1,05 [0,6 ; 1,84]	1,05 [0,59 ; 1,89];	0,21 [-2,2 ; 2,61]; 0,883
	Any	545	82 (15)	548	67 (12,2)	1,23 [0,91 ; 1,66]	1,27 [0,9 ; 1,8];	2,82 [-1,25 ; 6,89]; 0,187
	Depression	545	8 (1,5)	548	10 (1,8)	0,8 [0,32 ; 2,02]	0,8 [0,31 ; 2,05];	-0,36 [-1,87 ; 1,15]; 0,813
	Insomnia	545	33 (6,1)	548	16 (2,9)	2,07 [1,16 ; 3,72]	2,14 [1,17 ; 3,94];	3,14 [0,69 ; 5,58]; 0,013
Renal and urinary disorders	Any	545	37 (6,8)	548	36 (6,6)	1,03 [0,66 ; 1,61]	1,04 [0,64 ; 1,67];	0,22 [-2,74 ; 3,18]; 0,904
	Leukocyturia	545	11 (2)	548	8 (1,5)	1,38 [0,56 ; 3,41]	1,39 [0,55 ; 3,48];	0,56 [-0,99 ; 2,11]; 0,499
Reproductive system and breast disorders	Any	545	48 (8,8)	548	51 (9,3)	0,95 [0,65 ; 1,38]	0,94 [0,62 ; 1,42];	-0,5 [-3,9 ; 2,9]; 0,833
	Dysmenorrhoea	545	17 (3,1)	548	21 (3,8)	0,81 [0,43 ; 1,53]	0,81 [0,42 ; 1,55];	-0,71 [-2,88 ; 1,46]; 0,621
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Any	545	110 (20,2)	548	68 (12,4)	1,63 [1,23 ; 2,15]	1,78 [1,28 ; 2,48];	7,77 [3,42 ; 12,13]; 0,001
	Cough	545	24 (4,4)	548	10 (1,8)	2,41 [1,17 ; 5]	2,48 [1,17 ; 5,23];	2,58 [0,52 ; 4,63]; 0,015
	Dyspnoea	545	12 (2,2)	548	2 (0,4)	6,03 [1,36 ; 26,83]	6,15 [1,37 ; 27,59];	1,84 [0,51 ; 3,17]; 0,007
	Oropharyngeal Pain	545	31 (5,7)	548	19 (3,5)	1,64 [0,94 ; 2,87]	1,68 [0,94 ; 3,01];	2,22 [-0,25 ; 4,7]; 0,084
	Rhinitis Allergic	545	10 (1,8)	548	11 (2)	0,91 [0,39 ; 2,13]	0,91 [0,38 ; 2,17];	-0,17 [-1,8 ; 1,45]; 1

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

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
	Throat Irritation	545	16 (2,9)	548	1 (0,2)	16,09 [2,14 ; 120,89]	16,54 [2,19 ; 125,19];	2,75 [1,29 ; 4,21]; 0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	545	19 (3,5)	548	84 (15,3)	0,23 [0,14 ; 0,37]	0,2 [0,12 ; 0,33];	-11,84 [-15,23 ; -8,46]; 0
	Any	545	84 (15,4)	548	134 (24,5)	0,63 [0,49 ; 0,81]	0,56 [0,42 ; 0,76];	-9,04 [-13,74 ; -4,33]; 0
	Erythema	545	12 (2,2)	548	4 (0,7)	3,02 [0,98 ; 9,29]	3,06 [0,98 ; 9,55];	1,47 [0,05 ; 2,9]; 0,047
	Pruritus	545	10 (1,8)	548	6 (1,1)	1,68 [0,61 ; 4,58]	1,69 [0,61 ; 4,68];	0,74 [-0,68 ; 2,16]; 0,328
	Rash	545	7 (1,3)	548	12 (2,2)	0,59 [0,23 ; 1,48]	0,58 [0,23 ; 1,49];	-0,91 [-2,45 ; 0,64]; 0,355
Vascular disorders	Any	545	41 (7,5)	548	53 (9,7)	0,78 [0,53 ; 1,15]	0,76 [0,5 ; 1,16];	-2,15 [-5,47 ; 1,17]; 0,235
	Hypertension	545	21 (3,9)	548	35 (6,4)	0,6 [0,36 ; 1,02]	0,59 [0,34 ; 1,02];	-2,53 [-5,14 ; 0,07]; 0,074

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

SOC	PT	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]; p-value
Infections and infestations	Any	545	27 (5)	548	16 (2,9)	1,7 [0,92 ; 3,11]	1,73 [0,92 ; 3,25];	2,03 [-0,27 ; 4,34]; 0,089

RR: Risk Ratio,

OR: Odds Ratio,

RD: Risk Difference;

CI: Confidence interval;

N: Number of patients;

NA: not available/not reached/not estimable;

p-value: fisher test

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

Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE I und II)

	Behandlungsgruppen	
	Ublituximab	Teriflunomid
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548
Studienabbrüche aufgrund von UE insgesamt, n (%)	23 (4,2)	4 (0,7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS, n (%)	3 (0,6)	0 (0,0)
Febrile Neutropenia	1 (0,2)	0 (0,0)
Lymphopenia	1 (0,2)	0 (0,0)
Neutropenia	1 (0,2)	0 (0,0)
CARDIAC DISORDERS, n (%)	3 (0,6)	0 (0,0)
Left Ventricular Hypertrophy	1 (0,2)	0 (0,0)
Myocardial Ischaemia	1 (0,2)	0 (0,0)
Palpitations	1 (0,2)	0 (0,0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS, n (%)	2 (0,4)	0 (0,0)
Diarrhoea	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastric Ulcer	1 (0,2)	0 (0,0)
Pancreatitis Haemorrhagic	1 (0,2)	0 (0,0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS, n (%)	2 (0,4)	0 (0,0)
Decreased Activity	1 (0,2)	0 (0,0)
Fatigue	1 (0,2)	0 (0,0)
Oedema Peripheral	1 (0,2)	0 (0,0)
HEPATOBIILIARY DISORDERS, n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)
Hepatitis Toxic	1 (0,2)	1 (0,2)

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

	Behandlungsgruppen	
	Ublituximab	Teriflunomid
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548
IMMUNE SYSTEM DISORDERS, n (%)	2 (0,4)	0 (0,0)
Anaphylactic Reaction	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypersensitivity	1 (0,2)	0 (0,0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS, n (%)	7 (1,3)	1 (0,2)
Central Nervous System Enteroviral Infection	2 (0,4)	0 (0,0)
Chronic Hepatitis B	1 (0,2)	0 (0,0)
Encephalitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Meningoencephalitis Viral	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonia	1 (0,2)	0 (0,0)
Pulmonary Tuberculosis	1 (0,2)	0 (0,0)
Pyelonephritis Chronic	0 (0,0)	1 (0,2)
Tracheobronchitis	1 (0,2)	0 (0,0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS, n (%)	2 (0,4)	0 (0,0)
Femoral Neck Fracture	1 (0,2)	0 (0,0)
Infusion Related Reaction	1 (0,2)	0 (0,0)
INVESTIGATIONS, n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)
Alanine Aminotransferase Increased	0 (0,0)	1 (0,2)
Lipase Increased	0 (0,0)	1 (0,2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS, n (%)	2 (0,4)	0 (0,0)
Muscular Weakness	1 (0,2)	0 (0,0)
Myalgia	1 (0,2)	0 (0,0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)

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

	Behandlungsgruppen	
	Ublituximab	Teriflunomid
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548
Dysaesthesia	1 (0,2)	0 (0,0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS, n (%)	2 (0,4)	0 (0,0)
Bronchospasm	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydrothorax	1 (0,2)	0 (0,0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS, n (%)	2 (0,4)	0 (0,0)
Rash Maculo-Papular	1 (0,2)	0 (0,0)
Toxic Skin Eruption	1 (0,2)	0 (0,0)
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Anhang 4-I: Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Ergebnisse der Einzelstudien**Endpunkt: Todesfälle**

Nicht durchgeführt.

Endpunkt: KrankheitsschübeTabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Gender : Female

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=166	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=179	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	166	179			
	Mean (SD)	1,68 (0,427)	1,741 (0,328)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,88	0,04/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	166	179			
	Mean (SD)	0,193 (0,466)	0,318 (0,682)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		278,81	311,6			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		32	57			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,18			
Rate Ratio				0,611		
Difference				-0,07		
Least square means (95% CI)		0,104(0,057, 0,19)	0,175(0,102, 0,301)			0,0147
Difference				-0,071(-0,146, 0,004)	0,0637	

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=166	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=179	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Rate Ratio				0,594(0,292, 0,896)	0,0444	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Gender and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Gender: Female. (mITT Set)

Gender : Male

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=105	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=95	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	105	95			
	Mean (SD)	1,769 (0,253)	1,767 (0,287)			
	Median	1,823	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,08/1,92	0/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	105	95			
	Mean (SD)	0,114 (0,423)	0,568 (1,007)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		185,71	167,84			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		12	54			
Raw Annualized Relapse Rate		0,06	0,32			
Rate Ratio				0,188		
Difference				-0,26		
Least square means (95% CI)		0,038(0,014, 0,102)	0,188(0,082, 0,428)			0,0147
Difference				-0,15(-0,282, -0,018)	0,026	
Rate Ratio				0,201(0,051, 0,35)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Gender and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Gender: Male. (mITT Set)

Race : Other

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=7	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=8	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	7	8			
	Mean (SD)	1,283 (0,644)	1,83 (0,015)			
	Median	1,322	1,829			
	Q1/Q3	0,97/1,81	1,82/1,84			
	Min/Max	0,22/1,88	1,81/1,85			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	7	8			
	Mean (SD)	0,429 (0,787)	0,25 (0,463)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0,5	0/0,25			
	Min/Max	0/2	0/1			
Cumulative treatment time (subject years)		8,98	14,64			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		3	2			
Raw Annualized Relapse Rate		0,33	0,14			
Rate Ratio				2,357		
Difference				0,19		
Least square means (95% CI)		NA	NA			0,0717
Difference				NA	NA	
Rate Ratio				NA	NA	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Race and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Race: Other. (mITT Set)

Race : White

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=264	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=266	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	264	266			
	Mean (SD)	1,726 (0,357)	1,747 (0,319)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,92	0/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	264	266			
	Mean (SD)	0,155 (0,439)	0,41 (0,825)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/3	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		455,54	464,81			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		41	109			
Raw Annualized Relapse Rate		0,09	0,23			
Rate Ratio				0,391		
Difference				-0,14		
Least square means (95% CI)		0,046(0,021, 0,101)	0,122(0,058, 0,256)			0,0717
Difference				-0,076(- 0,139, -0,013)	0,0185	
Rate Ratio				0,377(0,213, 0,54)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Race and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Race: White. (mITT Set)

Age : < 38 Years

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=150	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=146	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	150	146			
	Mean (SD)	1,711 (0,357)	1,746 (0,296)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0,03/1,92	0,32/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	150	146			
	Mean (SD)	0,127 (0,438)	0,562 (0,954)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		256,61	254,97			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		19	82			
Raw Annualized Relapse Rate		0,07	0,32			
Rate Ratio				0,219		
Difference				-0,25		
Least square means (95% CI)		0,079(0,038, 0,162)	0,336(0,185, 0,612)			0,0014
Difference				-0,257(-0,429, -0,085)	0,0034	
Rate Ratio				0,235(0,097, 0,372)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Age and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Age: < 38 years. (mITT Set)

Age : >= 38 Years

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=121	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=128	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	121	128			
	Mean (SD)	1,718 (0,39)	1,754 (0,335)			
	Median	1,823	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0/1,9	0/1,89			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	121	128			
	Mean (SD)	0,207 (0,464)	0,227 (0,578)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		207,92	224,47			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		25	29			
Raw Annualized Relapse Rate		0,12	0,13			
Rate Ratio				0,923		
Difference				-0,01		
Least square means (95% CI)		0,075(0,033, 0,169)	0,082(0,038, 0,18)			0,0014
Difference				-0,008(-0,055, 0,039)	0,7506	
Rate Ratio				0,907(0,364, 1,451)	0,7504	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Age and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Age: >= 38 years. (mITT Set)

Region : Eastern Europe

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=245	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=243	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	245	243			
	Mean (SD)	1,736 (0,346)	1,761 (0,292)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,92	0,04/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	245	243			
	Mean (SD)	0,159 (0,447)	0,449 (0,853)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		425,32	427,94			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		39	109			
Raw Annualized Relapse Rate		0,09	0,25			
Rate Ratio				0,36		
Difference				-0,16		
Least square means (95% CI)		0,1(0,069, 0,144)	0,285(0,217, 0,374)			0,0115
Difference				-0,185(- 0,269, -0,102)	0	
Rate Ratio				0,35(0,195, 0,504)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Region and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Region: Eastern Europe. (mITT Set)

Region : Usa And Western Europe

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=26	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=31	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	26	31			
	Mean (SD)	1,508 (0,524)	1,661 (0,449)			
	Median	1,822	1,823			
	Q1/Q3	1,32/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,22/1,88	0/1,89			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	26	31			
	Mean (SD)	0,192 (0,491)	0,065 (0,25)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/1			
Cumulative treatment time (subject years)		39,21	51,5			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		5	2			
Raw Annualized Relapse Rate		0,13	0,04			
Rate Ratio				3,25		
Difference				0,09		
Least square means (95% CI)		NA	NA			0,0115
Difference				NA	NA	
Rate Ratio				NA	NA	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Region and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Region: USA and Western Europe. (mITT Set)

Disease Severity At Baseline (Edss) : <=3.5

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=200	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=208	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	200	208			
	Mean (SD)	1,735 (0,337)	1,748 (0,325)			
	Median	1,823	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,01/1,9	0/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	200	208			
	Mean (SD)	0,125 (0,4)	0,385 (0,802)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/3	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		346,9	363,51			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		25	80			
Raw Annualized Relapse Rate		0,07	0,22			
Rate Ratio				0,318		
Difference				-0,15		
Least square means (95% CI)		0,054(0,029, 0,099)	0,16(0,097, 0,266)			0,1979
Difference				-0,106(-0,175, -0,038)	0,0023	
Rate Ratio				0,337(0,157, 0,516)	0,0001	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Disease Severity at baseline (EDSS) and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Disease Severity at baseline (EDSS): <=3.5. (mITT Set)

Disease Severity At Baseline (Edss) : >3.5

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=71	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=66	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	71	66			
	Mean (SD)	1,657 (0,453)	1,757 (0,279)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0/1,92	0,45/1,86			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	71	66			
	Mean (SD)	0,268 (0,56)	0,47 (0,863)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/2	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		117,62	115,93			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		19	31			
Raw Annualized Relapse Rate		0,16	0,27			
Rate Ratio				0,593		
Difference				-0,11		
Least square means (95% CI)		0,138(0,051, 0,373)	0,226(0,093, 0,548)			0,1979
Difference				-0,088(-0,226, 0,05)	0,2108	
Rate Ratio				0,611(0,182, 1,04)	0,1689	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Disease Severity at baseline (EDSS) and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Disease Severity at baseline (EDSS): >3.5. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : <=1

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=107	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=91	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	107	91			
	Mean (SD)	1,702 (0,376)	1,739 (0,355)			
	Median	1,823	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,01/1,92	0/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	107	91			
	Mean (SD)	0,121 (0,356)	0,209 (0,548)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		182,15	158,22			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		13	19			
Raw Annualized Relapse Rate		0,07	0,12			
Rate Ratio				0,583		
Difference				-0,05		
Least square means (95% CI)		0,058(0,023, 0,145)	0,107(0,045, 0,254)			0,8207
Difference				-0,049(-0,123, 0,026)	0,1992	
Rate Ratio				0,544(0,107, 0,981)	0,1371	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: <=1. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : >=3

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=42	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=58	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	42	58			
	Mean (SD)	1,682 (0,412)	1,779 (0,256)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0,13/1,85	0,32/1,88			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	42	58			
	Mean (SD)	0,333 (0,721)	0,741 (1,001)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		70,64	103,18			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		14	43			
Raw Annualized Relapse Rate		0,2	0,42			
Rate Ratio				0,476		
Difference				-0,22		
Least square means (95% CI)		0,179(0,068, 0,473)	0,372(0,166, 0,831)			0,8207
Difference				-0,192(-0,407, 0,022)	0,0786	
Rate Ratio				0,483(0,147, 0,818)	0,0399	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: >=3. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : 2

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=122	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=125	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	122	125			
	Mean (SD)	1,736 (0,354)	1,744 (0,309)			
	Median	1,821	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,9	0,04/1,89			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	122	125			
	Mean (SD)	0,139 (0,392)	0,392 (0,841)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		211,73	218,05			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		17	49			
Raw Annualized Relapse Rate		0,08	0,22			
Rate Ratio				0,364		
Difference				-0,14		
Least square means (95% CI)		0,064(0,028, 0,15)	0,177(0,086, 0,366)			0,8207
Difference				-0,113(-0,216, -0,01)	0,032	
Rate Ratio				0,363(0,116, 0,61)	0,0035	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: 2. (mITT Set)

Received Approved Disease Modifying Ms Drug Prior To Enrollment : No

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=179	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=192	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	179	192			
	Mean (SD)	1,737 (0,346)	1,74 (0,33)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,9	0/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	179	192			
	Mean (SD)	0,134 (0,416)	0,401 (0,806)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/3	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		310,97	334,07			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		24	77			
Raw Annualized Relapse Rate		0,08	0,23			
Rate Ratio				0,348		
Difference				-0,15		
Least square means (95% CI)		0,057(0,026, 0,122)	0,17(0,087, 0,332)			0,1877
Difference				-0,114(-0,202, -0,026)	0,0113	
Rate Ratio				0,333(0,152, 0,514)	0,0001	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment: No. (mITT Set)

Received Approved Disease Modifying Ms Drug Prior To Enrollment : Yes

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=92	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=82	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	92	82			
	Mean (SD)	1,669 (0,416)	1,773 (0,273)			
	Median	1,821	1,826			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,03/1,92	0,07/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	92	82			
	Mean (SD)	0,217 (0,51)	0,415 (0,845)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0,75			
	Min/Max	0/2	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		153,56	145,37			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		20	34			
Raw Annualized Relapse Rate		0,13	0,23			
Rate Ratio				0,565		
Difference				-0,1		
Least square means (95% CI)		0,108(0,053, 0,222)	0,184(0,097, 0,35)			0,1877
Difference				-0,076(-0,181, 0,029)	0,1549	
Rate Ratio				0,587(0,183, 0,991)	0,1293	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment: Yes. (mITT Set)

Number Of Baseline Gd-Enhancing Lesions : >=1

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=117	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=116	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	117	116			
	Mean (SD)	1,749 (0,308)	1,771 (0,264)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0/1,92	0,04/1,88			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	117	116			
	Mean (SD)	0,154 (0,407)	0,526 (0,955)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/2	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		204,64	205,44			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		18	61			
Raw Annualized Relapse Rate		0,09	0,3			
Rate Ratio				0,3		
Difference				-0,21		
Least square means (95% CI)		0,064(0,028, 0,146)	0,207(0,102, 0,421)			0,1035
Difference				-0,143(-0,26, -0,025)	0,0179	
Rate Ratio				0,311(0,117, 0,505)	0,0002	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of baseline Gd-enhancing lesions and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of baseline Gd-enhancing lesions: >=1. (mITT Set)

Number Of Baseline Gd-Enhancing Lesions : 0

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=153	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=156	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	153	156			
	Mean (SD)	1,687 (0,414)	1,745 (0,319)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,01/1,86	0,07/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	153	156			
	Mean (SD)	0,17 (0,484)	0,321 (0,691)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/3	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		258,06	272,18			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		26	50			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,18			
Rate Ratio				0,556		
Difference				-0,08		
Least square means (95% CI)		0,084(0,043, 0,166)	0,15(0,082, 0,273)			0,1035
Difference				-0,065(-0,136, 0,005)	0,0688	
Rate Ratio				0,563(0,248, 0,879)	0,0444	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of baseline Gd-enhancing lesions and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of baseline Gd-enhancing lesions: 0. (mITT Set)

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Gender : Female

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=178	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=176	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	178	176			
	Mean (SD)	1,78 (0,208)	1,7 (0,375)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0,24/1,9	0,07/2,02			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	178	176			
	Mean (SD)	0,202 (0,556)	0,369 (0,752)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		316,76	299,12			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		36	65			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,22			
Rate Ratio				0,5		
Difference				-0,11		
Least square means (95% CI)		0,093(0,05, 0,175)	0,179(0,097, 0,329)			0,8646
Difference				-0,085(- 0,168, -0,003)	0,0424	
Rate Ratio				0,523(0,258, 0,788)	0,0121	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Gender and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

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

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=178	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=176	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
-----------	------------	------------------------------------	------------------------------------	------------	-------------	--------------------------

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Gender: Female. (mITT Set)

Gender : Male

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=94	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=96	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	94	96			
	Mean (SD)	1,799 (0,178)	1,735 (0,349)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,31/1,92	0,04/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	94	96			
	Mean (SD)	0,181 (0,639)	0,385 (0,701)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		169,14	166,57			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		17	37			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,22			
Rate Ratio				0,455		
Difference				-0,12		
Least square means (95% CI)		0,085(0,032, 0,227)	0,172(0,071, 0,414)			0,8646
Difference				-0,087(- 0,197, 0,022)	0,1184	
Rate Ratio				0,493(0,138, 0,848)	0,0541	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Gender and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Gender: Male. (mITT Set)

Race

Nicht durchgeführt.

Age : < 38 Years

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=176	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=156	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	176	156			
	Mean (SD)	1,796 (0,168)	1,705 (0,353)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,82			
	Min/Max	0,31/1,92	0,16/1,89			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	176	156			
	Mean (SD)	0,193 (0,621)	0,462 (0,838)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		316,18	266,05			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		34	72			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,27			
Rate Ratio				0,407		
Difference				-0,16		
Least square means (95% CI)		0,083(0,035, 0,198)	0,206(0,089, 0,48)			0,1379
Difference				-0,124(-0,247, 0)	0,0491	
Rate Ratio				0,401(0,188, 0,615)	0,0008	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Age and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Age: < 38 years. (mITT Set)

Age : >= 38 Years

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=96	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=116	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	96	116			
	Mean (SD)	1,768 (0,244)	1,721 (0,383)			
	Median	1,823	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,24/1,92	0,04/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	96	116			
	Mean (SD)	0,198 (0,515)	0,259 (0,546)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		169,71	199,65			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		19	30			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,15			
Rate Ratio				0,733		
Difference				-0,04		
Least square means (95% CI)		0,101(0,052, 0,196)	0,135(0,073, 0,248)			0,1379
Difference				-0,034(-0,109, 0,042)	0,383	
Rate Ratio				0,75(0,273, 1,228)	0,3764	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Age and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Age: >= 38 years. (mITT Set)

Region : Eastern Europe

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=245	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=250	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	245	250			
	Mean (SD)	1,796 (0,165)	1,725 (0,343)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0,24/1,92	0,04/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	245	250			
	Mean (SD)	0,196 (0,596)	0,404 (0,756)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		439,96	431,17			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		48	101			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,23			
Rate Ratio				0,478		
Difference				-0,12		
Least square means (95% CI)		0,118(0,082, 0,168)	0,257(0,193, 0,342)			0,0587
Difference				-0,139(-0,219, -0,059)	0,0006	
Rate Ratio				0,458(0,262, 0,653)	0,0003	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Region and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Region: Eastern Europe. (mITT Set)

Region : Usa And Western Europe

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=27	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=22	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	27	22			
	Mean (SD)	1,701 (0,38)	1,569 (0,553)			
	Median	1,84	1,838			
	Q1/Q3	1,82/1,85	1,82/1,84			
	Min/Max	0,31/1,92	0,16/1,88			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	27	22			
	Mean (SD)	0,185 (0,483)	0,045 (0,213)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/1			
Cumulative treatment time (subject years)		45,94	34,53			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		5	1			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,03			
Rate Ratio				3,667		
Difference				0,08		
Least square means (95% CI)		NA	NA			0,0587
Difference				NA	NA	
Rate Ratio				NA	NA	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Region and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Region: USA and Western Europe. (mITT Set)

Disease Severity At Baseline (Edss) : <=3.5

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=218	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=206	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	218	206			
	Mean (SD)	1,791 (0,181)	1,724 (0,339)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0,31/1,92	0,07/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	218	206			
	Mean (SD)	0,174 (0,565)	0,35 (0,729)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		390,49	355,18			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		38	72			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,2			
Rate Ratio				0,5		
Difference				-0,1		
Least square means (95% CI)		0,061(0,031, 0,12)	0,125(0,065, 0,242)			0,6421
Difference				-0,064(-0,125, -0,004)	0,0366	
Rate Ratio				0,486(0,24, 0,732)	0,0052	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Disease Severity at baseline (EDSS) and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Disease Severity at baseline (EDSS): <=3.5. (mITT Set)

Disease Severity At Baseline (Edss) : >3.5

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=54	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=66	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	54	66			
	Mean (SD)	1,767 (0,257)	1,675 (0,438)			
	Median	1,821	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,24/1,86	0,04/1,91			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	54	66			
	Mean (SD)	0,278 (0,656)	0,455 (0,748)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		95,41	110,52			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		15	30			
Raw Annualized Relapse Rate		0,16	0,27			
Rate Ratio				0,593		
Difference				-0,11		
Least square means (95% CI)		0,175(0,076, 0,407)	0,296(0,148, 0,592)			0,6421
Difference				-0,12(-0,29, 0,05)	0,1657	
Rate Ratio				0,594(0,168, 1,019)	0,1536	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Disease Severity at baseline (EDSS) and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Disease Severity at baseline (EDSS): >3.5. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : <=1

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=117	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=110	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	117	110			
	Mean (SD)	1,8 (0,134)	1,738 (0,332)			
	Median	1,823	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,92/1,92	0,16/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	117	110			
	Mean (SD)	0,094 (0,394)	0,273 (0,604)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/3	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		210,57	191,19			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		11	30			
Raw Annualized Relapse Rate		0,05	0,16			
Rate Ratio				0,312		
Difference				-0,11		
Least square means (95% CI)		0,055(0,024, 0,129)	0,149(0,075, 0,296)			0,1774
Difference				-0,094(-0,182, -0,006)	0,0372	
Rate Ratio				0,371(0,083, 0,658)	0,0122	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: <=1. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : >=3

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=42	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=40	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	42	40			
	Mean (SD)	1,755 (0,274)	1,644 (0,433)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,82	1,82/1,82			
	Min/Max	0,31/1,85	0,28/1,84			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	42	40			
	Mean (SD)	0,5 (0,834)	0,55 (1,061)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/1	0/1			
	Min/Max	0/3	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		73,71	65,75			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		21	22			
Raw Annualized Relapse Rate		0,28	0,33			
Rate Ratio				0,848		
Difference				-0,05		
Least square means (95% CI)		0,456(0,158, 1,323)	0,528(0,153, 1,822)			0,1774
Difference				-0,071(-0,519, 0,377)	0,7558	
Rate Ratio				0,865(0,118, 1,613)	0,7427	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: >=3. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : 2

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=113	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=122	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	113	122			
	Mean (SD)	1,784 (0,219)	1,711 (0,371)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0,24/1,92	0,04/2,02			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	113	122			
	Mean (SD)	0,186 (0,606)	0,41 (0,701)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		201,62	208,75			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		21	50			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,24			
Rate Ratio				0,417		
Difference				-0,14		
Least square means (95% CI)		0,056(0,019, 0,171)	0,125(0,043, 0,363)			0,1774
Difference				-0,069(-0,155, 0,018)	0,1181	
Rate Ratio				0,45(0,181, 0,719)	0,0088	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: 2. (mITT Set)

Received Approved Disease Modifying Ms Drug Prior To Enrollment : No

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=166	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=185	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	166	185			
	Mean (SD)	1,782 (0,224)	1,723 (0,351)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0,24/1,92	0,04/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	166	185			
	Mean (SD)	0,199 (0,625)	0,368 (0,763)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		295,87	318,66			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		33	68			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,21			
Rate Ratio				0,524		
Difference				-0,1		
Least square means (95% CI)		0,111(0,056, 0,22)	0,194(0,103, 0,366)			0,4984
Difference				-0,083(-0,174, 0,008)	0,0746	
Rate Ratio				0,572(0,267, 0,877)	0,0402	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment: No. (mITT Set)

Received Approved Disease Modifying Ms Drug Prior To Enrollment : Yes

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=106	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=87	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	106	87			
	Mean (SD)	1,793 (0,151)	1,69 (0,395)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0,92/1,88	0,07/1,91			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	106	87			
	Mean (SD)	0,189 (0,518)	0,391 (0,671)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/2	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		190,03	147,03			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		20	34			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,23			
Rate Ratio				0,478		
Difference				-0,12		
Least square means (95% CI)		0,069(0,029, 0,163)	0,159(0,07, 0,36)			0,4984
Difference				-0,09(-0,188, 0,008)	0,071	
Rate Ratio				0,432(0,151, 0,712)	0,0112	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment: Yes. (mITT Set)

Number Of Baseline Gd-Enhancing Lesions : >=1

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=141	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=135	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	141	135			
	Mean (SD)	1,791 (0,193)	1,694 (0,399)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0,24/1,91	0,04/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	141	135			
	Mean (SD)	0,199 (0,576)	0,481 (0,871)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		252,56	228,7			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		28	65			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,28			
Rate Ratio				0,393		
Difference				-0,17		
Least square means (95% CI)		0,069(0,03, 0,162)	0,175(0,079, 0,386)			0,1599
Difference				-0,106(-0,206, -0,005)	0,0389	
Rate Ratio				0,396(0,175, 0,617)	0,0011	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of baseline Gd-enhancing lesions and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of baseline Gd-enhancing lesions: >=1. (mITT Set)

Number Of Baseline Gd-Enhancing Lesions : 0

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=131	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=135	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	131	135			
	Mean (SD)	1,781 (0,204)	1,727 (0,331)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,31/1,92	0,29/2,02			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	131	135			
	Mean (SD)	0,191 (0,596)	0,267 (0,549)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/4	0/2			
Cumulative treatment time (subject years)		233,34	233,16			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		25	36			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,15			
Rate Ratio				0,733		
Difference				-0,04		
Least square means (95% CI)		0,11(0,055, 0,22)	0,156(0,08, 0,306)			0,1599
Difference				-0,046(-0,132, 0,041)	0,302	
Rate Ratio				0,707(0,266, 1,148)	0,2763	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of baseline Gd-enhancing lesions and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of baseline Gd-enhancing lesions: 0. (mITT Set)

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

Endpunkt: 24W-CDP

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction
Age	< 38 years	150	4 (2,7)	NA [NA ; NA]	146	7 (4,8)	NA [NA ; NA]	0,56 [0,16 ; 1,92]	0,3501	0,7153
	>= 38 years	121	5 (4,1)	NA [NA ; NA]	128	7 (5,5)	NA [NA ; NA]	0,77 [0,24 ; 2,41]	0,6463	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	7 (3,5)	NA [NA ; NA]	208	10 (4,8)	NA [NA ; NA]	0,72 [0,27 ; 1,89]	0,5050	0,7061
	>3.5	71	2 (2,8)	NA [NA ; NA]	66	4 (6,1)	NA [NA ; NA]	0,49 [0,09 ; 2,70]	0,4067	
Gender	Female	166	5 (3,0)	NA [NA ; NA]	179	9 (5,0)	NA [NA ; NA]	0,61 [0,21 ; 1,83]	0,3787	0,8594
	Male	105	4 (3,8)	NA [NA ; NA]	95	5 (5,3)	NA [NA ; NA]	0,71 [0,19 ; 2,66]	0,6138	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	5 (4,3)	NA [NA ; NA]	116	4 (3,4)	NA [NA ; NA]	1,26 [0,34 ; 4,70]	0,7276	0,2526
	0	153	4 (2,6)	NA [NA ; NA]	156	9 (5,8)	NA [NA ; NA]	0,46 [0,14 ; 1,48]	0,1806	
	NA	1	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	2	1 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	2 (1,9)	NA [NA ; NA]	91	3 (3,3)	NA [NA ; NA]	0,57 [0,10 ; 3,40]	0,5309	0,9683
	>=3	42	2 (4,8)	NA [NA ; NA]	58	4 (6,9)	NA [NA ; NA]	0,75 [0,14 ; 4,09]	0,7369	

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

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction	
prior to study start	2	122	5 (4,1)	NA [NA ; NA]	125	7 (5,6)	NA [NA ; NA]	0,73 [0,23 ; 2,30]	0,5872	
Race	Other	7	2 (28,6)	NA [NA ; NA]	8	3 (37,5)	NA [NA ; NA]	0,94 [0,16 ; 5,64]	0,9462	0,6508
	White	264	7 (2,7)	NA [NA ; NA]	266	11 (4,1)	NA [NA ; NA]	0,64 [0,25 ; 1,66]	0,3589	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	4 (2,2)	NA [NA ; NA]	192	7 (3,6)	NA [NA ; NA]	0,60 [0,18 ; 2,06]	0,4146	0,8887
	Yes	92	5 (5,4)	NA [NA ; NA]	82	7 (8,5)	NA [NA ; NA]	0,68 [0,22 ; 2,14]	0,5082	
Region	Eastern Europe	245	5 (2,0)	NA [NA ; NA]	243	9 (3,7)	NA [NA ; NA]	0,55 [0,19 ; 1,65]	0,2837	0,4912
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	NA [NA ; NA]	31	5 (16,1)	NA [NA ; NA]	1,00 [0,27 ; 3,71]	0,9967	

HR: Hazard Ratio, estimated using Cox proportional hazard regression model;
 Median time to event in Months [95 %-CI]: Percentiles with 95% CIs are calculated from survival::survfit output using the Aalen-Johansen estimator;
 CI: Confidence interval;N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: scoretest (two-sided p-value), see P. Gramh and T. Therneau (1994); p-value interaction: LRT

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

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction	
Age	< 38 years	176	4 (2,3)	NA [NA ; NA]	156	4 (2,6)	NA [NA ; NA]	0,85 [0,21 ; 3,39]	0,8145	0,8674
	>= 38 years	96	5 (5,2)	NA [NA ; NA]	116	8 (6,9)	NA [NA ; NA]	0,72 [0,24 ; 2,20]	0,5645	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	9 (4,1)	NA [NA ; NA]	206	7 (3,4)	NA [NA ; NA]	1,17 [0,44 ; 3,14]	0,7543	0,0145
	>3.5	54	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	66	5 (7,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA	
Gender	Female	178	7 (3,9)	NA [NA ; NA]	176	9 (5,1)	NA [NA ; NA]	0,73 [0,27 ; 1,95]	0,5261	0,9169
	Male	94	2 (2,1)	NA [NA ; NA]	96	3 (3,1)	NA [NA ; NA]	0,65 [0,11 ; 3,87]	0,6297	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	4 (2,8)	NA [NA ; NA]	135	9 (6,7)	NA [NA ; NA]	0,39 [0,12 ; 1,26]	0,1034	0,1167
	0	131	5 (3,8)	NA [NA ; NA]	135	3 (2,2)	NA [NA ; NA]	1,68 [0,40 ; 7,02]	0,4738	
	NA	NA	NA	NA	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	3 (2,6)	NA [NA ; NA]	110	6 (5,5)	NA [NA ; NA]	0,45 [0,11 ; 1,79]	0,2434	0,6565
	>=3	42	1 (2,4)	NA [NA ; NA]	40	1 (2,5)	NA [NA ; NA]	0,86 [0,05 ; 13,76]	0,9153	
	2	113	5 (4,4)	NA [NA ; NA]	122	5 (4,1)	NA [NA ; NA]	1,04 [0,30 ; 3,59]	0,9519	

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

Subgroup		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-value	p-value interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	7 (4,2)	NA [NA ; NA]	185	10 (5,4)	NA [NA ; NA]	0,75 [0,28 ; 1,96]	0,5540	0,9883
	Yes	106	2 (1,9)	NA [NA ; NA]	87	2 (2,3)	NA [NA ; NA]	0,77 [0,11 ; 5,44]	0,7899	
Region	Eastern Europe	245	4 (1,6)	NA [NA ; NA]	250	9 (3,6)	NA [NA ; NA]	0,43 [0,13 ; 1,39]	0,1469	0,2257
	USA and Western Europe	27	5 (18,5)	NA [NA ; NA]	22	3 (13,6)	NA [NA ; NA]	1,34 [0,32 ; 5,60]	0,6913	

HR: Hazard Ratio, estimated using Cox proportional hazard regression model;
 Median time to event in Months [95 %-CI]: Percentiles with 95% CIs are calculated from survival::survfit output using the Aalen-Johansen estimator;
 CI: Confidence interval;N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: scoretest (two-sided p-value), see P. Gramh and T. Therneau (1994); p-value interaction: LRT

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

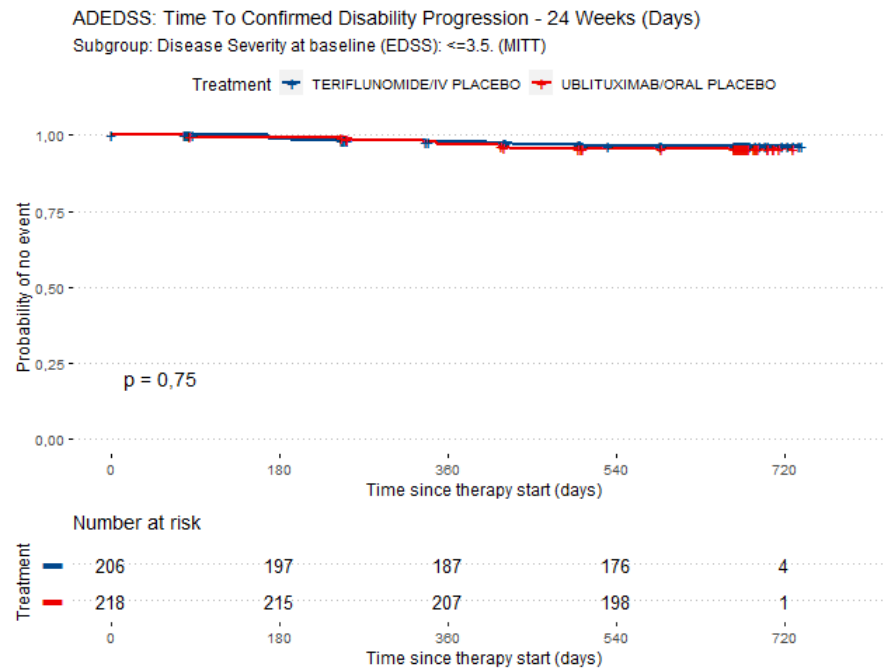


Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit EDSS ≤ 3,5)

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

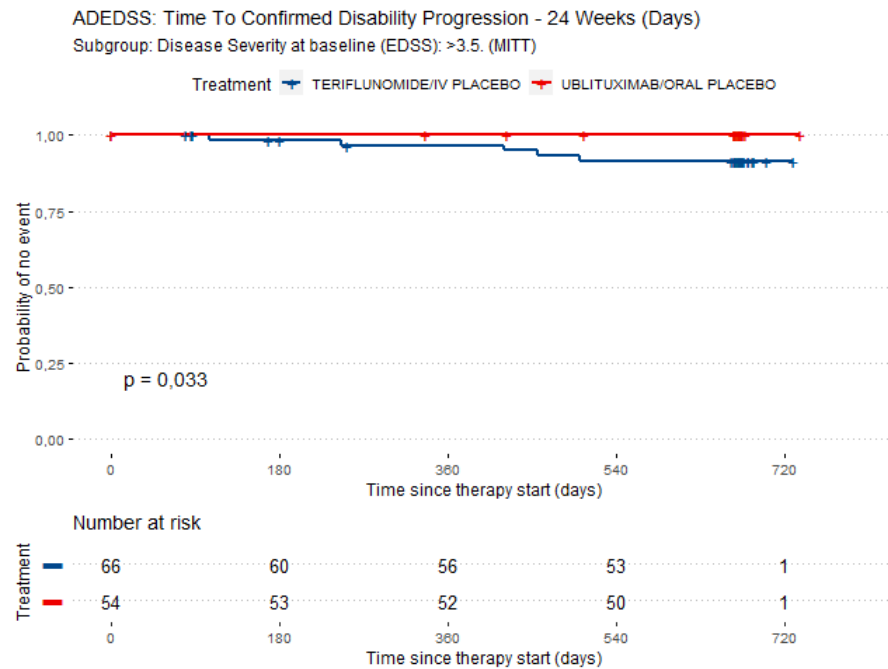


Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit EDSS > 3,5)

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

Endpunkt: 24W-CDI

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction
Age	< 38 years	150	20 (13,3)	NA [NA ; NA]	146	7 (4,8)	NA [NA ; NA]	2,94 [1,24 ; 6,96]	0,0099	0,2977
	>= 38 years	121	13 (10,7)	NA [NA ; NA]	128	9 (7,0)	NA [NA ; NA]	1,56 [0,67 ; 3,65]	0,3025	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	23 (11,5)	NA [NA ; NA]	208	10 (4,8)	NA [NA ; NA]	2,46 [1,17 ; 5,16]	0,0141	0,5527
	>3.5	71	10 (14,1)	NA [NA ; NA]	66	6 (9,1)	NA [NA ; NA]	1,69 [0,61 ; 4,65]	0,3048	
Gender	Female	166	23 (13,9)	NA [NA ; NA]	179	10 (5,6)	NA [NA ; NA]	2,68 [1,27 ; 5,62]	0,0068	0,3636
	Male	105	10 (9,5)	NA [NA ; NA]	95	6 (6,3)	NA [NA ; NA]	1,48 [0,54 ; 4,07]	0,4460	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	14 (12,0)	NA [NA ; NA]	116	7 (6,0)	NA [NA ; NA]	2,05 [0,83 ; 5,09]	0,1122	0,8843
	0	153	19 (12,4)	NA [NA ; NA]	156	9 (5,8)	NA [NA ; NA]	2,26 [1,02 ; 5,00]	0,0380	
	NA	1	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	10 (9,3)	NA [NA ; NA]	91	1 (1,1)	NA [NA ; NA]	8,87 [1,13 ; 69,28]	0,0118	0,2442
	>=3	42	7 (16,7)	NA [NA ; NA]	58	6 (10,3)	NA [NA ; NA]	1,75 [0,59 ; 5,20]	0,3103	

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

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-value	p-value interaction	
prior to study start	2	122	16 (13,1)	NA [NA ; NA]	125	9 (7,2)	NA [NA ; NA]	1,88 [0,83 ; 4,26]	0,1232	
Race	Other	7	1 (14,3)	NA [NA ; NA]	8	2 (25,0)	NA [NA ; NA]	0,69 [0,06 ; 7,72]	0,7657	0,3260
	White	264	32 (12,1)	NA [NA ; NA]	266	14 (5,3)	NA [NA ; NA]	2,39 [1,27 ; 4,48]	0,0050	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	19 (10,6)	NA [NA ; NA]	192	12 (6,2)	NA [NA ; NA]	1,73 [0,84 ; 3,57]	0,1315	0,3122
	Yes	92	14 (15,2)	NA [NA ; NA]	82	4 (4,9)	NA [NA ; NA]	3,45 [1,13 ; 10,48]	0,0201	
Region	Eastern Europe	245	27 (11,0)	NA [NA ; NA]	243	12 (4,9)	NA [NA ; NA]	2,32 [1,17 ; 4,57]	0,0127	0,7977
	USA and Western Europe	26	6 (23,1)	NA [NA ; NA]	31	4 (12,9)	NA [NA ; NA]	1,98 [0,56 ; 7,03]	0,2809	

HR: Hazard Ratio, estimated using Cox proportional hazard regression model;
 Median time to event in Months [95 %-CI]: Percentiles with 95% CIs are calculated from survival::survfit output using the Aalen-Johansen estimator;
 CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: scoretest (two-sided p-value), see P. Gramh and T. Therneau (1994); p-value interaction: LRT

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

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction	
Age	< 38 years	176	14 (8,0)	NA [NA ; NA]	156	7 (4,5)	NA [NA ; NA]	1,70 [0,69 ; 4,22]	0,2448	0,6289
	>= 38 years	96	5 (5,2)	NA [NA ; NA]	116	5 (4,3)	NA [NA ; NA]	1,17 [0,34 ; 4,03]	0,8067	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	14 (6,4)	NA [NA ; NA]	206	9 (4,4)	NA [NA ; NA]	1,42 [0,61 ; 3,27]	0,4129	0,7001
	>3.5	54	5 (9,3)	NA [NA ; NA]	66	3 (4,5)	NA [NA ; NA]	1,99 [0,48 ; 8,34]	0,3352	
Gender	Female	178	11 (6,2)	NA [NA ; NA]	176	7 (4,0)	NA [NA ; NA]	1,49 [0,58 ; 3,84]	0,4076	0,9286
	Male	94	8 (8,5)	NA [NA ; NA]	96	5 (5,2)	NA [NA ; NA]	1,59 [0,52 ; 4,85]	0,4135	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	14 (9,9)	NA [NA ; NA]	135	6 (4,4)	NA [NA ; NA]	2,13 [0,82 ; 5,55]	0,1122	0,2217
	0	131	5 (3,8)	NA [NA ; NA]	135	6 (4,4)	NA [NA ; NA]	0,83 [0,25 ; 2,71]	0,7543	
	NA	NA	NA	NA	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	9 (7,7)	NA [NA ; NA]	110	3 (2,7)	NA [NA ; NA]	2,72 [0,74 ; 10,05]	0,1177	0,0290
	>=3	42	4 (9,5)	NA [NA ; NA]	40	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA	
	2	113	6 (5,3)	NA [NA ; NA]	122	9 (7,4)	NA [NA ; NA]	0,68 [0,24 ; 1,91]	0,4610	

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

Subgroup		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		
		N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	10 (6,0)	NA [NA ; NA]	185	6 (3,2)	NA [NA ; NA]	1,79 [0,65 ; 4,93]	0,2515	0,5607
	Yes	106	9 (8,5)	NA [NA ; NA]	87	6 (6,9)	NA [NA ; NA]	1,17 [0,42 ; 3,29]	0,7653	
Region	Eastern Europe	245	17 (6,9)	NA [NA ; NA]	250	9 (3,6)	NA [NA ; NA]	1,86 [0,83 ; 4,18]	0,1248	0,1685
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	NA [NA ; NA]	22	3 (13,6)	NA [NA ; NA]	0,49 [0,08 ; 2,91]	0,4194	

HR: Hazard Ratio, estimated using Cox proportional hazard regression model;
 Median time to event in Months [95 %-CI]: Percentiles with 95% CIs are calculated from survival::survfit output using the Aalen-Johansen estimator;
 CI: Confidence interval;N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: scoretest (two-sided p-value), see P. Gramh and T. Therneau (1994); p-value interaction: LRT

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

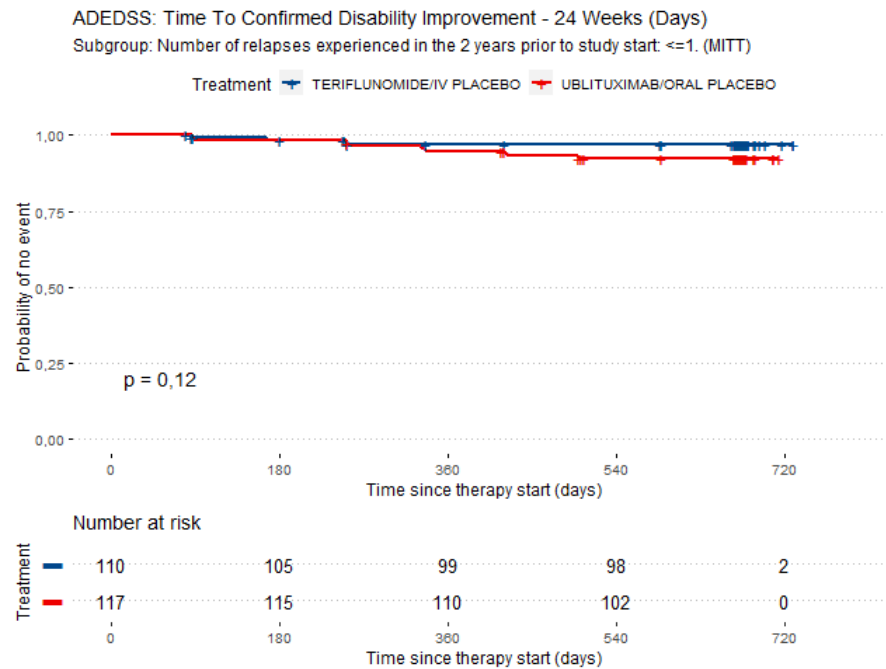


Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit ≤ 1 Schub in den letzten zwei Jahren)

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

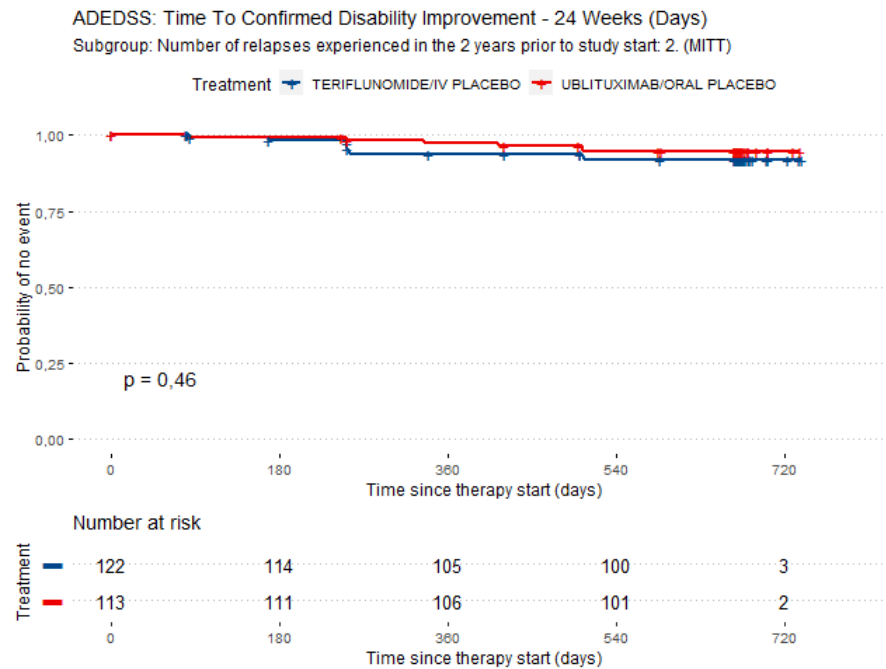


Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit 2 Schüben in den letzten zwei Jahren)

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

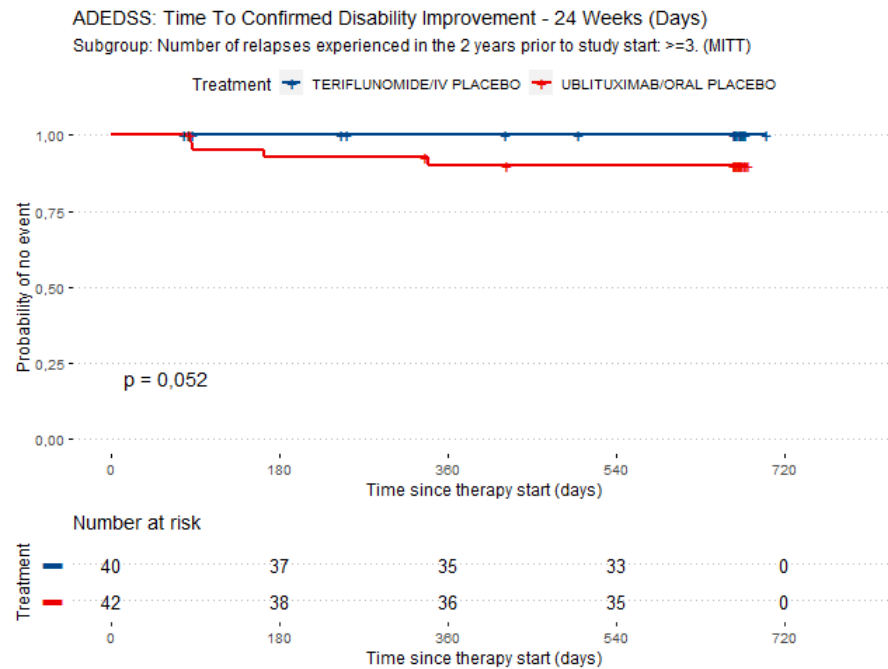


Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ULTIMATE II; Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 Schüben in den letzten zwei Jahren)

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

Endpunkt: MSFC (Responderanalyse)

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse)* – Verschlechterung im *MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	21 (14,0)	146	39 (26,7)	0,52 [0,32 ; 0,85]	0,45 [0,25 ; 0,81];	-12,71 [- 21,79 ; -3,64]	0,0089	0,0661
	>= 38 years	121	39 (32,2)	128	45 (35,2)	0,92 [0,65 ; 1,30]	0,88 [0,52 ; 1,48];	-2,92 [-14,66 ; 8,81]	0,6880	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	43 (21,5)	208	55 (26,4)	0,81 [0,57 ; 1,15]	0,76 [0,48 ; 1,20];	-4,94 [-13,21 ; 3,32]	0,2491	0,1980
	>3.5	71	17 (23,9)	66	29 (43,9)	0,54 [0,33 ; 0,89]	0,40 [0,19 ; 0,83];	-20,00 [- 35,55 ; -4,44]	0,0183	
Gender	Female	166	35 (21,1)	179	53 (29,6)	0,71 [0,49 ; 1,03]	0,64 [0,39 ; 1,04];	-8,52 [-17,65 ; 0,60]	0,0835	0,9349
	Male	105	25 (23,8)	95	31 (32,6)	0,73 [0,47 ; 1,14]	0,65 [0,35 ; 1,20];	-8,82 [-21,28 ; 3,64]	0,2071	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	28 (23,9)	116	40 (34,5)	0,69 [0,46 ; 1,04]	0,60 [0,34 ; 1,06];	-10,55 [- 22,15 ; 1,05]	0,0850	0,8206
	0	153	32 (20,9)	156	44 (28,2)	0,74 [0,50 ; 1,10]	0,67 [0,40 ; 1,14];	-7,29 [-16,85 ; 2,27]	0,1478	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses	<=1	107	20 (18,7)	91	27 (29,7)	0,63 [0,38 ; 1,05]	0,54 [0,28 ; 1,06];	-10,98 [- 22,92 ; 0,96]	0,0933	0,1403

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
experienced in the 2 years prior to study start		107	20 (18,7)	91	27 (29,7)	0,63 [0,38 ; 1,05]	0,54 [0,28 ; 1,06];	-10,98 [- 22,92 ; 0,96]	0,0933	
		107	20 (18,7)	91	27 (29,7)	0,63 [0,38 ; 1,05]	0,54 [0,28 ; 1,06];	-10,98 [- 22,92 ; 0,96]	0,0933	
		107	20 (18,7)	91	27 (29,7)	0,63 [0,38 ; 1,05]	0,54 [0,28 ; 1,06];	-10,98 [- 22,92 ; 0,96]	0,0933	
	>=3	42	12 (28,6)	58	14 (24,1)	1,18 [0,61 ; 2,29]	1,26 [0,51 ; 3,09];	4,43 [-13,11 ; 21,98]	0,6498	
		42	12 (28,6)	58	14 (24,1)	1,18 [0,61 ; 2,29]	1,26 [0,51 ; 3,09];	4,43 [-13,11 ; 21,98]	0,6498	
		42	12 (28,6)	58	14 (24,1)	1,18 [0,61 ; 2,29]	1,26 [0,51 ; 3,09];	4,43 [-13,11 ; 21,98]	0,6498	
		42	12 (28,6)	58	14 (24,1)	1,18 [0,61 ; 2,29]	1,26 [0,51 ; 3,09];	4,43 [-13,11 ; 21,98]	0,6498	
	2	122	28 (23,0)	125	43 (34,4)	0,67 [0,44 ; 1,00]	0,57 [0,32 ; 1,00];	-11,45 [- 22,63 ; -0,27]	0,0503	
		122	28 (23,0)	125	43 (34,4)	0,67 [0,44 ; 1,00]	0,57 [0,32 ; 1,00];	-11,45 [- 22,63 ; -0,27]	0,0503	
		122	28 (23,0)	125	43 (34,4)	0,67 [0,44 ; 1,00]	0,57 [0,32 ; 1,00];	-11,45 [- 22,63 ; -0,27]	0,0503	
		122	28 (23,0)	125	43 (34,4)	0,67 [0,44 ; 1,00]	0,57 [0,32 ; 1,00];	-11,45 [- 22,63 ; -0,27]	0,0503	
	Race	Other	7	1 (14,3)	8	3 (37,5)	0,38 [0,05 ; 2,88]	0,28 [0,02 ; 3,58];	-23,21 [- 65,61 ; 19,18]	0,5692

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
	White	264	59 (22,3)	266	81 (30,5)	0,73 [0,55 ; 0,98]	0,66 [0,45 ; 0,97];	-8,10 [-15,58 ; -0,63]	0,0386	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	35 (19,6)	192	58 (30,2)	0,65 [0,45 ; 0,93]	0,56 [0,35 ; 0,91];	-10,66 [- 19,37 ; -1,94]	0,0225	0,3527
	Yes	92	25 (27,2)	82	26 (31,7)	0,86 [0,54 ; 1,36]	0,80 [0,42 ; 1,55];	-4,53 [-18,10 ; 9,03]	0,6170	
Region	Eastern Europe	245	55 (22,4)	243	75 (30,9)	0,73 [0,54 ; 0,98]	0,65 [0,43 ; 0,97];	-8,42 [-16,23 ; -0,60]	0,0406	0,8561
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	9 (29,0)	0,66 [0,25 ; 1,73]	0,58 [0,17 ; 2,02];	-9,80 [-31,82 ; 12,22]	0,5392	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	91 (60,7)	146	89 (61,0)	1,00 [0,83 ; 1,19]	0,99 [0,62 ; 1,58];	-0,29 [-11,42 ; 10,83]	1,0000	0,8205
	>= 38 years	121	70 (57,9)	128	72 (56,2)	1,03 [0,83 ; 1,28]	1,07 [0,65 ; 1,76];	1,60 [-10,70 ; 13,90]	0,8981	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	113 (56,5)	208	118 (56,7)	1,00 [0,84 ; 1,18]	0,99 [0,67 ; 1,47];	-0,23 [-9,85 ; 9,39]	1,0000	0,7846
	>3.5	71	48 (67,6)	66	43 (65,2)	1,04 [0,82 ; 1,32]	1,12 [0,55 ; 2,27];	2,45 [-13,38 ; 18,29]	0,8567	
Gender	Female	166	94 (56,6)	179	104 (58,1)	0,97 [0,81 ; 1,17]	0,94 [0,61 ; 1,44];	-1,47 [-11,92 ; 8,97]	0,8278	0,5494
	Male	105	67 (63,8)	95	57 (60,0)	1,06 [0,85 ; 1,32]	1,18 [0,66 ; 2,08];	3,81 [-9,66 ; 17,28]	0,6619	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	71 (60,7)	116	69 (59,5)	1,02 [0,83 ; 1,26]	1,05 [0,62 ; 1,78];	1,20 [-11,37 ; 13,78]	0,8940	0,9357
	0	153	90 (58,8)	156	91 (58,3)	1,01 [0,84 ; 1,22]	1,02 [0,65 ; 1,60];	0,49 [-10,49 ; 11,48]	1,0000	
	NA	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	60 (56,1)	91	55 (60,4)	0,93 [0,73 ; 1,17]	0,84 [0,47 ; 1,47];	-4,36 [-18,13 ; 9,40]	0,5655	0,6630
		107	60 (56,1)	91	55 (60,4)	0,93 [0,73 ; 1,17]	0,84 [0,47 ; 1,47];	-4,36 [-18,13 ; 9,40]	0,5655	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	60 (56,1)	91	55 (60,4)	0,93 [0,73 ; 1,17]	0,84 [0,47 ; 1,47];	-4,36 [-18,13 ; 9,40]	0,5655		
		107	60 (56,1)	91	55 (60,4)	0,93 [0,73 ; 1,17]	0,84 [0,47 ; 1,47];	-4,36 [-18,13 ; 9,40]	0,5655		
		>=3	42	22 (52,4)	58	36 (62,1)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,67 [0,30 ; 1,50];	-9,69 [-29,29 ; 9,91]	0,4125	
		42	22 (52,4)	58	36 (62,1)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,67 [0,30 ; 1,50];	-9,69 [-29,29 ; 9,91]	0,4125		
		42	22 (52,4)	58	36 (62,1)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,67 [0,30 ; 1,50];	-9,69 [-29,29 ; 9,91]	0,4125		
		42	22 (52,4)	58	36 (62,1)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,67 [0,30 ; 1,50];	-9,69 [-29,29 ; 9,91]	0,4125		
	2	122	79 (64,8)	125	70 (56,0)	1,16 [0,94 ; 1,42]	1,44 [0,86 ; 2,41];	8,75 [-3,39 ; 20,90]	0,1934		
		122	79 (64,8)	125	70 (56,0)	1,16 [0,94 ; 1,42]	1,44 [0,86 ; 2,41];	8,75 [-3,39 ; 20,90]	0,1934		
		122	79 (64,8)	125	70 (56,0)	1,16 [0,94 ; 1,42]	1,44 [0,86 ; 2,41];	8,75 [-3,39 ; 20,90]	0,1934		
		122	79 (64,8)	125	70 (56,0)	1,16 [0,94 ; 1,42]	1,44 [0,86 ; 2,41];	8,75 [-3,39 ; 20,90]	0,1934		
	Race	Other	7	1 (14,3)	8	3 (37,5)	0,38 [0,05 ; 2,88]	0,28 [0,02 ; 3,58];	-23,21 [- 65,61 ; 19,18]	0,5692	0,3427
		White	264	160 (60,6)	266	158 (59,4)	1,02 [0,89 ; 1,17]	1,05 [0,74 ; 1,49];	1,21 [-7,13 ; 9,55]	0,7908	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	112 (62,6)	192	112 (58,3)	1,07 [0,91 ; 1,26]	1,19 [0,79 ; 1,81];	4,24 [-5,71 ; 14,18]	0,4573	0,2420
	Yes	92	49 (53,3)	82	49 (59,8)	0,89 [0,69 ; 1,16]	0,77 [0,42 ; 1,40];	-6,50 [-21,21 ; 8,22]	0,4448	
Region	Eastern Europe	245	153 (62,4)	243	149 (61,3)	1,02 [0,89 ; 1,17]	1,05 [0,73 ; 1,51];	1,13 [-7,49 ; 9,75]	0,8522	0,5135
	USA and Western Europe	26	8 (30,8)	31	12 (38,7)	0,79 [0,38 ; 1,64]	0,70 [0,23 ; 2,12];	-7,94 [-32,61 ; 16,73]	0,5867	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	0 (0,0)	146	5 (3,4)	0,09 [0,00 ; 1,59]	0,09 [0,00 ; 1,56];	-3,41 [-6,61 ; -0,21]	0,0142	0,9881
	>= 38 years	121	5 (4,1)	128	6 (4,7)	0,88 [0,28 ; 2,81]	0,88 [0,26 ; 2,95];	-0,56 [-5,65 ; 4,54]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	1 (0,5)	208	10 (4,8)	0,10 [0,01 ; 0,80]	0,10 [0,01 ; 0,78];	-4,31 [-7,37 ; -1,24]	0,0108	0,0194
	>3.5	71	4 (5,6)	66	1 (1,5)	3,72 [0,43 ; 32,42]	3,88 [0,42 ; 35,65];	4,12 [-2,00 ; 10,24]	0,3674	
Gender	Female	166	4 (2,4)	179	10 (5,6)	0,43 [0,14 ; 1,35]	0,42 [0,13 ; 1,36];	-3,18 [-7,27 ; 0,92]	0,1750	0,6280
	Male	105	1 (1,0)	95	1 (1,1)	0,90 [0,06 ; 14,26]	0,90 [0,06 ; 14,65];	-0,10 [-2,87 ; 2,67]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	2 (1,7)	116	7 (6,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
	0	153	3 (2,0)	156	4 (2,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	1 (0,9)	91	3 (3,3)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
	>=3	42	2 (4,8)	58	1 (1,7)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	2	122	2 (1,6)	125	7 (5,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Race	Other	7	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17]	1,0000	0,9998
	White	264	5 (1,9)	266	11 (4,1)	0,46 [0,16 ; 1,30]	0,45 [0,15 ; 1,31];	-2,24 [-5,14 ; 0,66]	0,2032	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	4 (2,2)	192	11 (5,7)	0,39 [0,13 ; 1,20]	0,38 [0,12 ; 1,20];	-3,49 [-7,43 ; 0,44]	0,1144	0,9874
	Yes	92	1 (1,1)	82	0 (0,0)	2,68 [0,11 ; 64,83]	2,70 [0,11 ; 67,32];	1,01 [-2,04 ; 4,06]	0,4995	
Region	Eastern Europe	245	5 (2,0)	243	10 (4,1)	0,50 [0,17 ; 1,43]	0,49 [0,16 ; 1,44];	-2,07 [-5,14 ; 0,99]	0,2016	0,9901
	USA and Western Europe	26	0 (0,0)	31	1 (3,2)	0,40 [0,02 ; 9,31]	0,38 [0,01 ; 9,82];	-2,84 [-11,75 ; 6,08]	0,4967	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	19 (12,7)	146	19 (13,0)	0,97 [0,54 ; 1,76]	0,97 [0,49 ; 1,92];	-0,35 [-7,97 ; 7,28]	1,0000	0,7322
	>= 38 years	121	20 (16,5)	128	25 (19,5)	0,85 [0,50 ; 1,44]	0,82 [0,43 ; 1,56];	-3,00 [-12,54 ; 6,54]	0,6218	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	26 (13,0)	208	33 (15,9)	0,82 [0,51 ; 1,32]	0,79 [0,45 ; 1,38];	-2,87 [-9,68 ; 3,94]	0,4818	0,5113
	>3.5	71	13 (18,3)	66	11 (16,7)	1,10 [0,53 ; 2,28]	1,12 [0,46 ; 2,71];	1,64 [-11,08 ; 14,36]	0,8259	
Gender	Female	166	27 (16,3)	179	30 (16,8)	0,97 [0,60 ; 1,56]	0,96 [0,55 ; 1,70];	-0,49 [-8,33 ; 7,34]	1,0000	0,6117
	Male	105	12 (11,4)	95	14 (14,7)	0,78 [0,38 ; 1,59]	0,75 [0,33 ; 1,71];	-3,31 [-12,68 ; 6,06]	0,5323	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	14 (12,0)	116	15 (12,9)	0,93 [0,47 ; 1,83]	0,92 [0,42 ; 1,99];	-0,97 [-9,44 ; 7,51]	0,8453	0,9046
	0	153	25 (16,3)	156	29 (18,6)	0,88 [0,54 ; 1,43]	0,86 [0,47 ; 1,54];	-2,25 [-10,71 ; 6,21]	0,6544	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	16 (15,0)	91	15 (16,5)	0,91 [0,48 ; 1,73]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-1,53 [-11,72 ; 8,66]	0,8453	0,3322
		107	16 (15,0)	91	15 (16,5)	0,91 [0,48 ; 1,73]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-1,53 [-11,72 ; 8,66]	0,8453	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	16 (15,0)	91	15 (16,5)	0,91 [0,48 ; 1,73]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-1,53 [-11,72 ; 8,66]	0,8453	
		107	16 (15,0)	91	15 (16,5)	0,91 [0,48 ; 1,73]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-1,53 [-11,72 ; 8,66]	0,8453	
		42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
		42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
	2	42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
		42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
		122	14 (11,5)	125	21 (16,8)	0,68 [0,36 ; 1,28]	0,64 [0,31 ; 1,33];	-5,32 [-13,98 ; 3,33]	0,2750	
		122	14 (11,5)	125	21 (16,8)	0,68 [0,36 ; 1,28]	0,64 [0,31 ; 1,33];	-5,32 [-13,98 ; 3,33]	0,2750	
Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9856
	White	264	39 (14,8)	266	42 (15,8)	0,94 [0,63 ; 1,40]	0,92 [0,58 ; 1,48];	-1,02 [-7,14 ; 5,11]	0,8095	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	26 (14,5)	192	28 (14,6)	1,00 [0,61 ; 1,63]	1,00 [0,56 ; 1,77];	-0,06 [-7,24 ; 7,12]	1,0000	0,4542
	Yes	92	13 (14,1)	82	16 (19,5)	0,72 [0,37 ; 1,41]	0,68 [0,30 ; 1,51];	-5,38 [-16,53 ; 5,76]	0,4163	
Region	Eastern Europe	245	37 (15,1)	243	39 (16,0)	0,94 [0,62 ; 1,42]	0,93 [0,57 ; 1,52];	-0,95 [-7,38 ; 5,49]	0,8037	0,4098
	USA and Western Europe	26	2 (7,7)	31	5 (16,1)	0,48 [0,10 ; 2,26]	0,43 [0,08 ; 2,45];	-8,44 [-24,95 ; 8,07]	0,4364	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	24 (16,0)	146	16 (11,0)	1,46 [0,81 ; 2,63]	1,55 [0,79 ; 3,05];	5,04 [-2,71 ; 12,79]	0,2357	0,8995
	>= 38 years	121	19 (15,7)	128	13 (10,2)	1,55 [0,80 ; 2,99]	1,65 [0,78 ; 3,50];	5,55 [-2,78 ; 13,88]	0,2555	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	30 (15,0)	208	18 (8,7)	1,73 [1,00 ; 3,01]	1,86 [1,00 ; 3,46];	6,35 [0,09 ; 12,60]	0,0643	0,3306
	>3.5	71	13 (18,3)	66	11 (16,7)	1,10 [0,53 ; 2,28]	1,12 [0,46 ; 2,71];	1,64 [-11,08 ; 14,36]	0,8259	
Gender	Female	166	33 (19,9)	179	20 (11,2)	1,78 [1,06 ; 2,97]	1,97 [1,08 ; 3,60];	8,71 [1,08 ; 16,33]	0,0357	0,2649
	Male	105	10 (9,5)	95	9 (9,5)	1,01 [0,43 ; 2,37]	1,01 [0,39 ; 2,59];	0,05 [-8,09 ; 8,19]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	19 (16,2)	116	20 (17,2)	0,94 [0,53 ; 1,67]	0,93 [0,47 ; 1,85];	-1,00 [-10,59 ; 8,59]	0,8623	0,0265
	0	153	24 (15,7)	156	9 (5,8)	2,72 [1,31 ; 5,66]	3,04 [1,36 ; 6,77];	9,92 [3,09 ; 16,74]	0,0055	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	10 (9,3)	91	5 (5,5)	1,70 [0,60 ; 4,80]	1,77 [0,58 ; 5,39];	3,85 [-3,38 ; 11,09]	0,4210	0,9167
		107	10 (9,3)	91	5 (5,5)	1,70 [0,60 ; 4,80]	1,77 [0,58 ; 5,39];	3,85 [-3,38 ; 11,09]	0,4210	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	10 (9,3)	91	5 (5,5)	1,70 [0,60 ; 4,80]	1,77 [0,58 ; 5,39];	3,85 [-3,38 ; 11,09]	0,4210	
		107	10 (9,3)	91	5 (5,5)	1,70 [0,60 ; 4,80]	1,77 [0,58 ; 5,39];	3,85 [-3,38 ; 11,09]	0,4210	
	>=3	42	8 (19,0)	58	7 (12,1)	1,58 [0,62 ; 4,01]	1,71 [0,57 ; 5,17];	6,98 [-7,56 ; 21,52]	0,4002	
		42	8 (19,0)	58	7 (12,1)	1,58 [0,62 ; 4,01]	1,71 [0,57 ; 5,17];	6,98 [-7,56 ; 21,52]	0,4002	
		42	8 (19,0)	58	7 (12,1)	1,58 [0,62 ; 4,01]	1,71 [0,57 ; 5,17];	6,98 [-7,56 ; 21,52]	0,4002	
		42	8 (19,0)	58	7 (12,1)	1,58 [0,62 ; 4,01]	1,71 [0,57 ; 5,17];	6,98 [-7,56 ; 21,52]	0,4002	
	2	122	25 (20,5)	125	17 (13,6)	1,51 [0,86 ; 2,65]	1,64 [0,83 ; 3,21];	6,89 [-2,46 ; 16,24]	0,1764	
		122	25 (20,5)	125	17 (13,6)	1,51 [0,86 ; 2,65]	1,64 [0,83 ; 3,21];	6,89 [-2,46 ; 16,24]	0,1764	
122		25 (20,5)	125	17 (13,6)	1,51 [0,86 ; 2,65]	1,64 [0,83 ; 3,21];	6,89 [-2,46 ; 16,24]	0,1764		
122		25 (20,5)	125	17 (13,6)	1,51 [0,86 ; 2,65]	1,64 [0,83 ; 3,21];	6,89 [-2,46 ; 16,24]	0,1764		
Race	Other	7	1 (14,3)	8	0 (0,0)	3,38 [0,16 ; 71,67]	3,92 [0,14 ; 112,90];	13,19 [-17,72 ; 44,11]	0,4667	0,9855
	White	264	42 (15,9)	266	29 (10,9)	1,46 [0,94 ; 2,27]	1,55 [0,93 ; 2,57];	5,01 [-0,78 ; 10,79]	0,0983	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	31 (17,3)	192	22 (11,5)	1,51 [0,91 ; 2,51]	1,62 [0,90 ; 2,92];	5,86 [-1,28 ; 13,00]	0,1372	0,9834
	Yes	92	12 (13,0)	82	7 (8,5)	1,53 [0,63 ; 3,70]	1,61 [0,60 ; 4,30];	4,51 [-4,65 ; 13,67]	0,4662	
Region	Eastern Europe	245	40 (16,3)	243	27 (11,1)	1,47 [0,93 ; 2,32]	1,56 [0,92 ; 2,64];	5,22 [-0,87 ; 11,30]	0,1142	0,8285
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	2 (6,5)	1,79 [0,32 ; 9,90]	1,89 [0,29 ; 12,28];	5,09 [-9,93 ; 20,11]	0,6511	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	7 (4,7)	146	5 (3,4)	1,36 [0,44 ; 4,20]	1,38 [0,43 ; 4,45];	1,24 [-3,24 ; 5,72]	0,7700	0,0751
	>= 38 years	121	4 (3,3)	128	13 (10,2)	0,33 [0,11 ; 0,97]	0,30 [0,10 ; 0,95];	-6,85 [-12,98 ; -0,72]	0,0430	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	10 (5,0)	208	11 (5,3)	0,95 [0,41 ; 2,18]	0,94 [0,39 ; 2,27];	-0,29 [-4,57 ; 4,00]	1,0000	0,0862
	>3.5	71	1 (1,4)	66	7 (10,6)	0,13 [0,02 ; 1,05]	0,12 [0,01 ; 1,01];	-9,20 [-17,12 ; -1,28]	0,0287	
Gender	Female	166	8 (4,8)	179	10 (5,6)	0,86 [0,35 ; 2,13]	0,86 [0,33 ; 2,22];	-0,77 [-5,45 ; 3,92]	0,8120	0,2499
	Male	105	3 (2,9)	95	8 (8,4)	0,34 [0,09 ; 1,24]	0,32 [0,08 ; 1,24];	-5,56 [-11,99 ; 0,87]	0,1205	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	7 (6,0)	116	6 (5,2)	1,16 [0,40 ; 3,34]	1,17 [0,38 ; 3,58];	0,81 [-5,08 ; 6,70]	1,0000	0,1196
	0	153	4 (2,6)	156	12 (7,7)	0,34 [0,11 ; 1,03]	0,32 [0,10 ; 1,02];	-5,08 [-9,96 ; -0,19]	0,0695	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	3 (2,8)	91	7 (7,7)	0,36 [0,10 ; 1,37]	0,35 [0,09 ; 1,38];	-4,89 [-11,19 ; 1,42]	0,1913	0,0366
		107	3 (2,8)	91	7 (7,7)	0,36 [0,10 ; 1,37]	0,35 [0,09 ; 1,38];	-4,89 [-11,19 ; 1,42]	0,1913	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	3 (2,8)	91	7 (7,7)	0,36 [0,10 ; 1,37]	0,35 [0,09 ; 1,38];	-4,89 [-11,19 ; 1,42]	0,1913		
		107	3 (2,8)	91	7 (7,7)	0,36 [0,10 ; 1,37]	0,35 [0,09 ; 1,38];	-4,89 [-11,19 ; 1,42]	0,1913		
		>=3	42	4 (9,5)	58	1 (1,7)	5,52 [0,64 ; 47,66]	6,00 [0,65 ; 55,77];	7,80 [-1,69 ; 17,29]	0,1584	
		42	4 (9,5)	58	1 (1,7)	5,52 [0,64 ; 47,66]	6,00 [0,65 ; 55,77];	7,80 [-1,69 ; 17,29]	0,1584		
		42	4 (9,5)	58	1 (1,7)	5,52 [0,64 ; 47,66]	6,00 [0,65 ; 55,77];	7,80 [-1,69 ; 17,29]	0,1584		
		42	4 (9,5)	58	1 (1,7)	5,52 [0,64 ; 47,66]	6,00 [0,65 ; 55,77];	7,80 [-1,69 ; 17,29]	0,1584		
	2	122	4 (3,3)	125	10 (8,0)	0,41 [0,13 ; 1,27]	0,39 [0,12 ; 1,28];	-4,72 [-10,43 ; 0,99]	0,1675		
	122	4 (3,3)	125	10 (8,0)	0,41 [0,13 ; 1,27]	0,39 [0,12 ; 1,28];	-4,72 [-10,43 ; 0,99]	0,1675			
	122	4 (3,3)	125	10 (8,0)	0,41 [0,13 ; 1,27]	0,39 [0,12 ; 1,28];	-4,72 [-10,43 ; 0,99]	0,1675			
	122	4 (3,3)	125	10 (8,0)	0,41 [0,13 ; 1,27]	0,39 [0,12 ; 1,28];	-4,72 [-10,43 ; 0,99]	0,1675			
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9859
		White	264	11 (4,2)	266	16 (6,0)	0,69 [0,33 ; 1,46]	0,68 [0,31 ; 1,49];	-1,85 [-5,59 ; 1,89]	0,4301	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	5 (2,8)	192	11 (5,7)	0,49 [0,17 ; 1,38]	0,47 [0,16 ; 1,39];	-2,94 [-7,01 ; 1,14]	0,2047	0,5524
	Yes	92	6 (6,5)	82	7 (8,5)	0,76 [0,27 ; 2,18]	0,75 [0,24 ; 2,32];	-2,01 [-9,89 ; 5,86]	0,7743	
Region	Eastern Europe	245	11 (4,5)	243	15 (6,2)	0,73 [0,34 ; 1,55]	0,71 [0,32 ; 1,59];	-1,68 [-5,67 ; 2,30]	0,4280	0,9890
	USA and Western Europe	26	0 (0,0)	31	3 (9,7)	0,17 [0,01 ; 3,13]	0,15 [0,01 ; 3,12];	-9,09 [-21,04 ; 2,86]	0,1200	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	11 (7,3)	146	18 (12,3)	0,59 [0,29 ; 1,22]	0,56 [0,26 ; 1,24];	-5,00 [-11,77 ; 1,78]	0,1732	0,1766
	>= 38 years	121	22 (18,2)	128	21 (16,4)	1,11 [0,64 ; 1,91]	1,13 [0,59 ; 2,19];	1,78 [-7,63 ; 11,18]	0,7397	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	22 (11,0)	208	25 (12,0)	0,92 [0,53 ; 1,57]	0,90 [0,49 ; 1,66];	-1,02 [-7,21 ; 5,17]	0,7592	0,6230
	>3.5	71	11 (15,5)	66	14 (21,2)	0,73 [0,36 ; 1,49]	0,68 [0,28 ; 1,63];	-5,72 [-18,68 ; 7,25]	0,5073	
Gender	Female	166	19 (11,4)	179	25 (14,0)	0,82 [0,47 ; 1,43]	0,80 [0,42 ; 1,51];	-2,52 [-9,54 ; 4,50]	0,5211	0,8272
	Male	105	14 (13,3)	95	14 (14,7)	0,90 [0,46 ; 1,80]	0,89 [0,40 ; 1,98];	-1,40 [-11,05 ; 8,24]	0,8397	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	14 (12,0)	116	14 (12,1)	0,99 [0,49 ; 1,99]	0,99 [0,45 ; 2,18];	-0,10 [-8,45 ; 8,25]	1,0000	0,5882
	0	153	19 (12,4)	156	25 (16,0)	0,77 [0,45 ; 1,35]	0,74 [0,39 ; 1,41];	-3,61 [-11,38 ; 4,17]	0,4170	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	13 (12,1)	91	15 (16,5)	0,74 [0,37 ; 1,47]	0,70 [0,31 ; 1,56];	-4,33 [-14,15 ; 5,49]	0,4181	0,9216
		107	13 (12,1)	91	15 (16,5)	0,74 [0,37 ; 1,47]	0,70 [0,31 ; 1,56];	-4,33 [-14,15 ; 5,49]	0,4181	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	13 (12,1)	91	15 (16,5)	0,74 [0,37 ; 1,47]	0,70 [0,31 ; 1,56];	-4,33 [-14,15 ; 5,49]	0,4181	
		107	13 (12,1)	91	15 (16,5)	0,74 [0,37 ; 1,47]	0,70 [0,31 ; 1,56];	-4,33 [-14,15 ; 5,49]	0,4181	
		>=3	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
		42	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
		42	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
		42	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
	2	122	16 (13,1)	125	17 (13,6)	0,96 [0,51 ; 1,82]	0,96 [0,46 ; 2,00];	-0,49 [-8,97 ; 8,00]	1,0000	
		122	16 (13,1)	125	17 (13,6)	0,96 [0,51 ; 1,82]	0,96 [0,46 ; 2,00];	-0,49 [-8,97 ; 8,00]	1,0000	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	3 (37,5)	0,38 [0,05 ; 2,88]	0,28 [0,02 ; 3,58];	-23,21 [- 65,61 ; 19,18]	0,5692	0,4207
	White	264	32 (12,1)	266	36 (13,5)	0,90 [0,57 ; 1,40]	0,88 [0,53 ; 1,47];	-1,41 [-7,10 ; 4,28]	0,6972	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	25 (14,0)	192	24 (12,5)	1,12 [0,66 ; 1,88]	1,14 [0,62 ; 2,07];	1,47 [-5,44 ; 8,37]	0,7594	0,0824
	Yes	92	8 (8,7)	82	15 (18,3)	0,48 [0,21 ; 1,06]	0,43 [0,17 ; 1,06];	-9,60 [-19,75 ; 0,56]	0,0745	
Region	Eastern Europe	245	26 (10,6)	243	33 (13,6)	0,78 [0,48 ; 1,27]	0,76 [0,44 ; 1,31];	-2,97 [-8,75 ; 2,81]	0,3338	0,2942
	USA and Western Europe	26	7 (26,9)	31	6 (19,4)	1,39 [0,53 ; 3,62]	1,54 [0,44 ; 5,32];	7,57 [-14,43 ; 29,57]	0,5408	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	18 (12,0)	146	20 (13,7)	0,88 [0,48 ; 1,59]	0,86 [0,43 ; 1,70];	-1,70 [-9,32 ; 5,93]	0,7295	0,6413
	>= 38 years	121	12 (9,9)	128	18 (14,1)	0,71 [0,35 ; 1,40]	0,67 [0,31 ; 1,46];	-4,15 [-12,18 ; 3,89]	0,3370	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	22 (11,0)	208	26 (12,5)	0,88 [0,52 ; 1,50]	0,87 [0,47 ; 1,58];	-1,50 [-7,75 ; 4,75]	0,6486	0,4878
	>3.5	71	8 (11,3)	66	12 (18,2)	0,62 [0,27 ; 1,42]	0,57 [0,22 ; 1,50];	-6,91 [-18,78 ; 4,95]	0,3339	
Gender	Female	166	22 (13,3)	179	24 (13,4)	0,99 [0,58 ; 1,69]	0,99 [0,53 ; 1,84];	-0,15 [-7,33 ; 7,02]	1,0000	0,1988
	Male	105	8 (7,6)	95	14 (14,7)	0,52 [0,23 ; 1,18]	0,48 [0,19 ; 1,19];	-7,12 [-15,87 ; 1,63]	0,1190	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	14 (12,0)	116	16 (13,8)	0,87 [0,44 ; 1,69]	0,85 [0,39 ; 1,83];	-1,83 [-10,43 ; 6,77]	0,7003	0,7342
	0	153	16 (10,5)	156	22 (14,1)	0,74 [0,41 ; 1,36]	0,71 [0,36 ; 1,41];	-3,65 [-10,95 ; 3,66]	0,3876	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	7 (6,5)	91	11 (12,1)	0,54 [0,22 ; 1,34]	0,51 [0,19 ; 1,37];	-5,55 [-13,72 ; 2,63]	0,2178	0,2031
		107	7 (6,5)	91	11 (12,1)	0,54 [0,22 ; 1,34]	0,51 [0,19 ; 1,37];	-5,55 [-13,72 ; 2,63]	0,2178	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	7 (6,5)	91	11 (12,1)	0,54 [0,22 ; 1,34]	0,51 [0,19 ; 1,37];	-5,55 [-13,72 ; 2,63]	0,2178		
		107	7 (6,5)	91	11 (12,1)	0,54 [0,22 ; 1,34]	0,51 [0,19 ; 1,37];	-5,55 [-13,72 ; 2,63]	0,2178		
	>=3	42	8 (19,0)	58	9 (15,5)	1,23 [0,52 ; 2,92]	1,28 [0,45 ; 3,65];	3,53 [-11,56 ; 18,63]	0,7883		
		42	8 (19,0)	58	9 (15,5)	1,23 [0,52 ; 2,92]	1,28 [0,45 ; 3,65];	3,53 [-11,56 ; 18,63]	0,7883		
		42	8 (19,0)	58	9 (15,5)	1,23 [0,52 ; 2,92]	1,28 [0,45 ; 3,65];	3,53 [-11,56 ; 18,63]	0,7883		
		42	8 (19,0)	58	9 (15,5)	1,23 [0,52 ; 2,92]	1,28 [0,45 ; 3,65];	3,53 [-11,56 ; 18,63]	0,7883		
	2	122	15 (12,3)	125	18 (14,4)	0,85 [0,45 ; 1,62]	0,83 [0,40 ; 1,74];	-2,10 [-10,58 ; 6,37]	0,7096		
		122	15 (12,3)	125	18 (14,4)	0,85 [0,45 ; 1,62]	0,83 [0,40 ; 1,74];	-2,10 [-10,58 ; 6,37]	0,7096		
		122	15 (12,3)	125	18 (14,4)	0,85 [0,45 ; 1,62]	0,83 [0,40 ; 1,74];	-2,10 [-10,58 ; 6,37]	0,7096		
		122	15 (12,3)	125	18 (14,4)	0,85 [0,45 ; 1,62]	0,83 [0,40 ; 1,74];	-2,10 [-10,58 ; 6,37]	0,7096		
	Race	Other	7	1 (14,3)	8	1 (12,5)	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39]	1,0000	0,7830
		White	264	29 (11,0)	266	37 (13,9)	0,79 [0,50 ; 1,25]	0,76 [0,45 ; 1,28];	-2,92 [-8,54 ; 2,69]	0,3575	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	19 (10,6)	192	27 (14,1)	0,75 [0,44 ; 1,31]	0,73 [0,39 ; 1,36];	-3,45 [-10,12 ; 3,23]	0,3467	0,7342
	Yes	92	11 (12,0)	82	11 (13,4)	0,89 [0,41 ; 1,95]	0,88 [0,36 ; 2,14];	-1,46 [-11,38 ; 8,46]	0,8219	
Region	Eastern Europe	245	27 (11,0)	243	37 (15,2)	0,72 [0,46 ; 1,15]	0,69 [0,41 ; 1,17];	-4,21 [-10,19 ; 1,78]	0,1817	0,1661
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	1 (3,2)	3,58 [0,40 ; 32,36]	3,91 [0,38 ; 40,12];	8,31 [-5,45 ; 22,08]	0,3215	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	21 (11,9)	156	31 (19,9)	0,60 [0,36 ; 1,00]	0,55 [0,30 ; 1,00];	-7,94 [-15,82 ; -0,06]	0,0505	0,0985
	>= 38 years	96	25 (26,0)	116	28 (24,1)	1,08 [0,68 ; 1,72]	1,11 [0,59 ; 2,06];	1,90 [-9,83 ; 13,64]	0,7530	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	27 (12,4)	206	31 (15,0)	0,82 [0,51 ; 1,33]	0,80 [0,46 ; 1,39];	-2,66 [-9,22 ; 3,89]	0,4804	0,9820
	>3.5	54	19 (35,2)	66	28 (42,4)	0,83 [0,52 ; 1,31]	0,74 [0,35 ; 1,55];	-7,24 [-24,69 ; 10,21]	0,4564	
Gender	Female	178	29 (16,3)	176	36 (20,5)	0,80 [0,51 ; 1,24]	0,76 [0,44 ; 1,30];	-4,16 [-12,22 ; 3,90]	0,3384	0,8831
	Male	94	17 (18,1)	96	23 (24,0)	0,75 [0,43 ; 1,32]	0,70 [0,35 ; 1,42];	-5,87 [-17,42 ; 5,68]	0,3751	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	13 (9,2)	135	33 (24,4)	0,38 [0,21 ; 0,69]	0,31 [0,16 ; 0,63];	-15,22 [- 23,91 ; -6,54]	0,0011	0,0013
	0	131	33 (25,2)	135	26 (19,3)	1,31 [0,83 ; 2,06]	1,41 [0,79 ; 2,53];	5,93 [-4,04 ; 15,91]	0,3016	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696	0,7978
		117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696		
		117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696		
	>=3	42	9 (21,4)	40	10 (25,0)	0,86 [0,39 ; 1,89]	0,82 [0,29 ; 2,29];	-3,57 [-21,85 ; 14,71]	0,7959		
		42	9 (21,4)	40	10 (25,0)	0,86 [0,39 ; 1,89]	0,82 [0,29 ; 2,29];	-3,57 [-21,85 ; 14,71]	0,7959		
		42	9 (21,4)	40	10 (25,0)	0,86 [0,39 ; 1,89]	0,82 [0,29 ; 2,29];	-3,57 [-21,85 ; 14,71]	0,7959		
		42	9 (21,4)	40	10 (25,0)	0,86 [0,39 ; 1,89]	0,82 [0,29 ; 2,29];	-3,57 [-21,85 ; 14,71]	0,7959		
	2	113	21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439		
		113	21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439		
		113	21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439		
		113	21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	22 (13,3)	185	40 (21,6)	0,61 [0,38 ; 0,99]	0,55 [0,31 ; 0,98];	-8,37 [-16,23 ; -0,51]	0,0494	0,1507
		Yes	106	24 (22,6)	87	19 (21,8)	1,04 [0,61 ; 1,76]	1,05 [0,53 ; 2,07];	0,80 [-10,98 ; 12,59]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	45 (18,4)	250	52 (20,8)	0,88 [0,62 ; 1,26]	0,86 [0,55 ; 1,34]	-2,43 [-9,42 ; 4,55]	0,4997	0,0541
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	7 (31,8)	0,12 [0,02 ; 0,88]	0,08 [0,01 ; 0,74]	-28,11 [-48,84 ; -7,39]	0,0158	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	119 (67,6)	156	91 (58,3)	1,16 [0,98 ; 1,37]	1,49 [0,95 ; 2,33];	9,28 [-1,09 ; 19,66]	0,0878	0,3713
	>= 38 years	96	63 (65,6)	116	74 (63,8)	1,03 [0,84 ; 1,26]	1,08 [0,62 ; 1,91];	1,83 [-11,08 ; 14,75]	0,8854	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	145 (66,5)	206	130 (63,1)	1,05 [0,92 ; 1,21]	1,16 [0,78 ; 1,73];	3,41 [-5,69 ; 12,50]	0,4777	0,2181
	>3.5	54	37 (68,5)	66	35 (53,0)	1,29 [0,97 ; 1,73]	1,93 [0,91 ; 4,08];	15,49 [-1,79 ; 32,76]	0,0951	
Gender	Female	178	119 (66,9)	176	103 (58,5)	1,14 [0,97 ; 1,34]	1,43 [0,93 ; 2,20];	8,33 [-1,71 ; 18,37]	0,1239	0,4731
	Male	94	63 (67,0)	96	62 (64,6)	1,04 [0,85 ; 1,27]	1,11 [0,61 ; 2,03];	2,44 [-11,05 ; 15,92]	0,7611	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	104 (73,8)	135	82 (60,7)	1,21 [1,03 ; 1,44]	1,82 [1,09 ; 3,03];	13,02 [2,04 ; 24,00]	0,0287	0,1284
	0	131	78 (59,5)	135	81 (60,0)	0,99 [0,81 ; 1,21]	0,98 [0,60 ; 1,60];	-0,46 [-12,24 ; 11,33]	1,0000	
	NA			2	2 (100,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	82 (70,1)	110	67 (60,9)	1,15 [0,95 ; 1,39]	1,50 [0,87 ; 2,61];	9,18 [-3,15 ; 21,50]	0,1633	0,8004
		117	82 (70,1)	110	67 (60,9)	1,15 [0,95 ; 1,39]	1,50 [0,87 ; 2,61];	9,18 [-3,15 ; 21,50]	0,1633	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	82 (70,1)	110	67 (60,9)	1,15 [0,95 ; 1,39]	1,50 [0,87 ; 2,61];	9,18 [-3,15 ; 21,50]	0,1633		
		117	82 (70,1)	110	67 (60,9)	1,15 [0,95 ; 1,39]	1,50 [0,87 ; 2,61];	9,18 [-3,15 ; 21,50]	0,1633		
		>=3	42	28 (66,7)	40	22 (55,0)	1,21 [0,85 ; 1,72]	1,64 [0,67 ; 4,00];	11,67 [-9,33 ; 32,67]	0,3658	
		42	28 (66,7)	40	22 (55,0)	1,21 [0,85 ; 1,72]	1,64 [0,67 ; 4,00];	11,67 [-9,33 ; 32,67]	0,3658		
		42	28 (66,7)	40	22 (55,0)	1,21 [0,85 ; 1,72]	1,64 [0,67 ; 4,00];	11,67 [-9,33 ; 32,67]	0,3658		
		42	28 (66,7)	40	22 (55,0)	1,21 [0,85 ; 1,72]	1,64 [0,67 ; 4,00];	11,67 [-9,33 ; 32,67]	0,3658		
	2	113	72 (63,7)	122	76 (62,3)	1,02 [0,84 ; 1,24]	1,06 [0,63 ; 1,81];	1,42 [-10,93 ; 13,77]	0,8926		
		113	72 (63,7)	122	76 (62,3)	1,02 [0,84 ; 1,24]	1,06 [0,63 ; 1,81];	1,42 [-10,93 ; 13,77]	0,8926		
	113	72 (63,7)	122	76 (62,3)	1,02 [0,84 ; 1,24]	1,06 [0,63 ; 1,81];	1,42 [-10,93 ; 13,77]	0,8926			
	113	72 (63,7)	122	76 (62,3)	1,02 [0,84 ; 1,24]	1,06 [0,63 ; 1,81];	1,42 [-10,93 ; 13,77]	0,8926			
Received approved disease modifying MS drug	No	166	109 (65,7)	185	113 (61,1)	1,08 [0,92 ; 1,26]	1,22 [0,79 ; 1,88];	4,58 [-5,50 ; 14,66]	0,3780	0,6125	
	Yes	106	73 (68,9)	87	52 (59,8)	1,15 [0,93 ; 1,43]	1,49 [0,82 ; 2,70];	9,10 [-4,46 ; 22,66]	0,2261		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	168 (68,6)	250	153 (61,2)	1,12 [0,98 ; 1,28]	1,38 [0,95 ; 2,00];	7,37 [-1,01 ; 15,75]	0,0908	0,5545
	USA and Western Europe	27	14 (51,9)	22	12 (54,5)	0,95 [0,56 ; 1,61]	0,90 [0,29 ; 2,77];	-2,69 [-30,77 ; 25,38]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-226: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	4 (2,3)	156	1 (0,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
	>= 38 years	96	4 (4,2)	116	3 (2,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	6 (2,8)	206	2 (1,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	>3.5	54	2 (3,7)	66	2 (3,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Gender	Female	178	6 (3,4)	176	3 (1,7)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	Male	94	2 (2,1)	96	1 (1,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	2 (1,4)	135	3 (2,2)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	0	131	6 (4,6)	135	1 (0,7)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	4 (3,4)	110	2 (1,8)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
	>=3	42	1 (2,4)	40	1 (2,5)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	2	113	3 (2,7)	122	1 (0,8)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	4 (2,4)	185	2 (1,1)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	Yes	106	4 (3,8)	87	2 (2,3)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Region	Eastern Europe	245	7 (2,9)	250	4 (1,6)	1,79 [0,53 ; 6,02]	1,81 [0,52 ; 6,26];	1,26 [-1,34 ; 3,86]	0,3780	0,9907
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	0 (0,0)	2,46 [0,11 ; 57,66]	2,55 [0,10 ; 65,66];	3,18 [-7,07 ; 13,43]	0,4971	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-227: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	39 (22,2)	156	38 (24,4)	0,91 [0,62 ; 1,35]	0,88 [0,53 ; 1,47];	-2,20 [-11,31 ; 6,91]	0,6964	0,7869
	>= 38 years	96	19 (19,8)	116	23 (19,8)	1,00 [0,58 ; 1,72]	1,00 [0,51 ; 1,97];	-0,04 [-10,81 ; 10,74]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	42 (19,3)	206	51 (24,8)	0,78 [0,54 ; 1,12]	0,73 [0,46 ; 1,15];	-5,49 [-13,37 ; 2,39]	0,1968	0,0233
	>3.5	54	16 (29,6)	66	10 (15,2)	1,96 [0,97 ; 3,95]	2,36 [0,97 ; 5,75];	14,48 [-0,46 ; 29,42]	0,0747	
Gender	Female	178	44 (24,7)	176	39 (22,2)	1,12 [0,76 ; 1,63]	1,15 [0,70 ; 1,89];	2,56 [-6,26 ; 11,38]	0,6166	0,1404
	Male	94	14 (14,9)	96	22 (22,9)	0,65 [0,35 ; 1,19]	0,59 [0,28 ; 1,23];	-8,02 [-19,09 ; 3,04]	0,1957	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	29 (20,6)	135	34 (25,2)	0,82 [0,53 ; 1,26]	0,77 [0,44 ; 1,35];	-4,62 [-14,52 ; 5,29]	0,3914	0,2503
	0	131	29 (22,1)	135	25 (18,5)	1,20 [0,74 ; 1,93]	1,25 [0,69 ; 2,28];	3,62 [-6,05 ; 13,29]	0,5424	
	NA			2	2 (100,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	25 (21,4)	110	27 (24,5)	0,87 [0,54 ; 1,40]	0,84 [0,45 ; 1,55];	-3,18 [-14,13 ; 7,77]	0,6363	0,0772
		117	25 (21,4)	110	27 (24,5)	0,87 [0,54 ; 1,40]	0,84 [0,45 ; 1,55];	-3,18 [-14,13 ; 7,77]	0,6363	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	25 (21,4)	110	27 (24,5)	0,87 [0,54 ; 1,40]	0,84 [0,45 ; 1,55];	-3,18 [-14,13 ; 7,77]	0,6363	
		117	25 (21,4)	110	27 (24,5)	0,87 [0,54 ; 1,40]	0,84 [0,45 ; 1,55];	-3,18 [-14,13 ; 7,77]	0,6363	
	>=3	42	12 (28,6)	40	5 (12,5)	2,29 [0,88 ; 5,91]	2,80 [0,89 ; 8,86];	16,07 [-1,01 ; 33,15]	0,1026	
		42	12 (28,6)	40	5 (12,5)	2,29 [0,88 ; 5,91]	2,80 [0,89 ; 8,86];	16,07 [-1,01 ; 33,15]	0,1026	
		42	12 (28,6)	40	5 (12,5)	2,29 [0,88 ; 5,91]	2,80 [0,89 ; 8,86];	16,07 [-1,01 ; 33,15]	0,1026	
		42	12 (28,6)	40	5 (12,5)	2,29 [0,88 ; 5,91]	2,80 [0,89 ; 8,86];	16,07 [-1,01 ; 33,15]	0,1026	
	2	113	21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439	
		113	21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439	
113		21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439		
113		21 (18,6)	122	29 (23,8)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,73 [0,39 ; 1,38];	-5,19 [-15,60 ; 5,23]	0,3439		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	38 (22,9)	185	43 (23,2)	0,98 [0,67 ; 1,44]	0,98 [0,60 ; 1,61];	-0,35 [-9,18 ; 8,47]	1,0000	0,8269
	Yes	106	20 (18,9)	87	18 (20,7)	0,91 [0,52 ; 1,61]	0,89 [0,44 ; 1,82];	-1,82 [-13,13 ; 9,49]	0,8560	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	56 (22,9)	250	56 (22,4)	1,02 [0,74 ; 1,41]	1,03 [0,67 ; 1,56];	0,46 [-6,92 ; 7,83]	0,9149	0,1574
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	5 (22,7)	0,33 [0,07 ; 1,52]	0,27 [0,05 ; 1,57];	-15,32 [-35,43 ; 4,79]	0,2192	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-228: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	45 (25,6)	156	16 (10,3)	2,49 [1,47 ; 4,23]	3,01 [1,62 ; 5,58];	15,31 [7,30 ; 23,32]	0,0003	0,0105
	>= 38 years	96	13 (13,5)	116	19 (16,4)	0,83 [0,43 ; 1,59]	0,80 [0,37 ; 1,72];	-2,84 [-12,44 ; 6,76]	0,7004	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	53 (24,3)	206	24 (11,7)	2,09 [1,34 ; 3,25]	2,44 [1,44 ; 4,12];	12,66 [5,48 ; 19,85]	0,0010	0,0179
	>3.5	54	5 (9,3)	66	11 (16,7)	0,56 [0,21 ; 1,50]	0,51 [0,17 ; 1,57];	-7,41 [-19,27 ; 4,45]	0,2874	
Gender	Female	178	35 (19,7)	176	26 (14,8)	1,33 [0,84 ; 2,11]	1,41 [0,81 ; 2,46];	4,89 [-2,96 ; 12,74]	0,2607	0,1236
	Male	94	23 (24,5)	96	9 (9,4)	2,61 [1,28 ; 5,34]	3,13 [1,36 ; 7,20];	15,09 [4,63 ; 25,56]	0,0065	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	36 (25,5)	135	16 (11,9)	2,15 [1,26 ; 3,70]	2,55 [1,34 ; 4,86];	13,68 [4,65 ; 22,71]	0,0052	0,1403
	0	131	22 (16,8)	135	19 (14,1)	1,19 [0,68 ; 2,10]	1,23 [0,63 ; 2,40];	2,72 [-5,96 ; 11,40]	0,6115	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	30 (25,6)	110	16 (14,5)	1,76 [1,02 ; 3,05]	2,03 [1,03 ; 3,97];	11,10 [0,80 ; 21,39]	0,0472	0,9621
		117	30 (25,6)	110	16 (14,5)	1,76 [1,02 ; 3,05]	2,03 [1,03 ; 3,97];	11,10 [0,80 ; 21,39]	0,0472	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	30 (25,6)	110	16 (14,5)	1,76 [1,02 ; 3,05]	2,03 [1,03 ; 3,97];	11,10 [0,80 ; 21,39]	0,0472		
		117	30 (25,6)	110	16 (14,5)	1,76 [1,02 ; 3,05]	2,03 [1,03 ; 3,97];	11,10 [0,80 ; 21,39]	0,0472		
		>=3	42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817	
		42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817		
		42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817		
		42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817		
	2	113	19 (16,8)	122	14 (11,5)	1,47 [0,77 ; 2,78]	1,56 [0,74 ; 3,28];	5,34 [-3,58 ; 14,26]	0,2637		
		113	19 (16,8)	122	14 (11,5)	1,47 [0,77 ; 2,78]	1,56 [0,74 ; 3,28];	5,34 [-3,58 ; 14,26]	0,2637		
		113	19 (16,8)	122	14 (11,5)	1,47 [0,77 ; 2,78]	1,56 [0,74 ; 3,28];	5,34 [-3,58 ; 14,26]	0,2637		
		113	19 (16,8)	122	14 (11,5)	1,47 [0,77 ; 2,78]	1,56 [0,74 ; 3,28];	5,34 [-3,58 ; 14,26]	0,2637		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	38 (22,9)	185	22 (11,9)	1,92 [1,19 ; 3,12]	2,20 [1,24 ; 3,90];	11,00 [3,09 ; 18,91]	0,0070	0,3034
		Yes	106	20 (18,9)	87	13 (14,9)	1,26 [0,67 ; 2,39]	1,32 [0,62 ; 2,84];	3,93 [-6,64 ; 14,49]	0,5655	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	52 (21,2)	250	33 (13,2)	1,61 [1,08 ; 2,40]	1,77 [1,10 ; 2,86];	8,02 [1,40 ; 14,64]	0,0232	0,5980
	USA and Western Europe	27	6 (22,2)	22	2 (9,1)	2,44 [0,55 ; 10,93]	2,86 [0,51 ; 15,85];	13,13 [-6,62 ; 32,89]	0,2689	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-229: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	6 (3,4)	156	8 (5,1)	0,66 [0,24 ; 1,87]	0,65 [0,22 ; 1,92];	-1,72 [-6,10 ; 2,66]	0,5861	0,5524
	>= 38 years	96	3 (3,1)	116	9 (7,8)	0,40 [0,11 ; 1,45]	0,38 [0,10 ; 1,46];	-4,63 [-10,62 ; 1,35]	0,2320	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	7 (3,2)	206	8 (3,9)	0,83 [0,31 ; 2,24]	0,82 [0,29 ; 2,31];	-0,67 [-4,20 ; 2,85]	0,7956	0,2256
	>3.5	54	2 (3,7)	66	9 (13,6)	0,27 [0,06 ; 1,20]	0,24 [0,05 ; 1,18];	-9,93 [-19,62 ; -0,24]	0,1087	
Gender	Female	178	4 (2,2)	176	7 (4,0)	0,57 [0,17 ; 1,90]	0,56 [0,16 ; 1,93];	-1,73 [-5,35 ; 1,89]	0,3780	0,9013
	Male	94	5 (5,3)	96	10 (10,4)	0,51 [0,18 ; 1,44]	0,48 [0,16 ; 1,47];	-5,10 [-12,71 ; 2,51]	0,2822	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	2 (1,4)	135	10 (7,4)	0,19 [0,04 ; 0,86]	0,18 [0,04 ; 0,84];	-5,99 [-10,82 ; -1,16]	0,0176	0,0705
	0	131	7 (5,3)	135	7 (5,2)	1,03 [0,37 ; 2,86]	1,03 [0,35 ; 3,03];	0,16 [-5,21 ; 5,53]	1,0000	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	4 (3,4)	110	6 (5,5)	0,63 [0,18 ; 2,16]	0,61 [0,17 ; 2,24];	-2,04 [-7,41 ; 3,34]	0,5290	0,6801
		117	4 (3,4)	110	6 (5,5)	0,63 [0,18 ; 2,16]	0,61 [0,17 ; 2,24];	-2,04 [-7,41 ; 3,34]	0,5290	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	4 (3,4)	110	6 (5,5)	0,63 [0,18 ; 2,16]	0,61 [0,17 ; 2,24];	-2,04 [-7,41 ; 3,34]	0,5290		
		117	4 (3,4)	110	6 (5,5)	0,63 [0,18 ; 2,16]	0,61 [0,17 ; 2,24];	-2,04 [-7,41 ; 3,34]	0,5290		
	>=3	42	3 (7,1)	40	3 (7,5)	0,95 [0,20 ; 4,45]	0,95 [0,18 ; 5,00];	-0,36 [-11,64 ; 10,93]	1,0000		
		42	3 (7,1)	40	3 (7,5)	0,95 [0,20 ; 4,45]	0,95 [0,18 ; 5,00];	-0,36 [-11,64 ; 10,93]	1,0000		
		42	3 (7,1)	40	3 (7,5)	0,95 [0,20 ; 4,45]	0,95 [0,18 ; 5,00];	-0,36 [-11,64 ; 10,93]	1,0000		
		42	3 (7,1)	40	3 (7,5)	0,95 [0,20 ; 4,45]	0,95 [0,18 ; 5,00];	-0,36 [-11,64 ; 10,93]	1,0000		
	2	113	2 (1,8)	122	8 (6,6)	0,27 [0,06 ; 1,24]	0,26 [0,05 ; 1,24];	-4,79 [-9,81 ; 0,23]	0,1045		
		113	2 (1,8)	122	8 (6,6)	0,27 [0,06 ; 1,24]	0,26 [0,05 ; 1,24];	-4,79 [-9,81 ; 0,23]	0,1045		
		113	2 (1,8)	122	8 (6,6)	0,27 [0,06 ; 1,24]	0,26 [0,05 ; 1,24];	-4,79 [-9,81 ; 0,23]	0,1045		
		113	2 (1,8)	122	8 (6,6)	0,27 [0,06 ; 1,24]	0,26 [0,05 ; 1,24];	-4,79 [-9,81 ; 0,23]	0,1045		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	5 (3,0)	185	12 (6,5)	0,46 [0,17 ; 1,29]	0,45 [0,15 ; 1,30];	-3,47 [-7,87 ; 0,93]	0,1438	0,6803
		Yes	106	4 (3,8)	87	5 (5,7)	0,66 [0,18 ; 2,37]	0,64 [0,17 ; 2,47];	-1,97 [-8,06 ; 4,12]	0,7338	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	8 (3,3)	250	16 (6,4)	0,51 [0,22 ; 1,17]	0,49 [0,21 ; 1,18];	-3,13 [-6,90 ; 0,63]	0,1421	0,7475
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	1 (4,5)	0,81 [0,05 ; 12,30]	0,81 [0,05 ; 13,70];	-0,84 [-12,09 ; 10,41]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-230: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	23 (13,1)	156	22 (14,1)	0,93 [0,54 ; 1,60]	0,92 [0,49 ; 1,72];	-1,03 [-8,43 ; 6,36]	0,8727	0,7861
	>= 38 years	96	13 (13,5)	116	15 (12,9)	1,05 [0,52 ; 2,09]	1,05 [0,48 ; 2,34];	0,61 [-8,56 ; 9,78]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	25 (11,5)	206	22 (10,7)	1,07 [0,63 ; 1,84]	1,08 [0,59 ; 1,99];	0,79 [-5,18 ; 6,76]	0,8774	0,6874
	>3.5	54	11 (20,4)	66	15 (22,7)	0,90 [0,45 ; 1,79]	0,87 [0,36 ; 2,09];	-2,36 [-17,11 ; 12,39]	0,8259	
Gender	Female	178	26 (14,6)	176	23 (13,1)	1,12 [0,66 ; 1,88]	1,14 [0,62 ; 2,08];	1,54 [-5,65 ; 8,73]	0,7587	0,3662
	Male	94	10 (10,6)	96	14 (14,6)	0,73 [0,34 ; 1,56]	0,70 [0,29 ; 1,66];	-3,95 [-13,36 ; 5,47]	0,5137	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	16 (11,3)	135	22 (16,3)	0,70 [0,38 ; 1,27]	0,66 [0,33 ; 1,31];	-4,95 [-13,09 ; 3,19]	0,2946	0,1258
	0	131	20 (15,3)	135	15 (11,1)	1,37 [0,74 ; 2,57]	1,44 [0,70 ; 2,95];	4,16 [-3,97 ; 12,28]	0,3663	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	12 (10,3)	110	15 (13,6)	0,75 [0,37 ; 1,53]	0,72 [0,32 ; 1,62];	-3,38 [-11,83 ; 5,07]	0,5391	0,5355
		117	12 (10,3)	110	15 (13,6)	0,75 [0,37 ; 1,53]	0,72 [0,32 ; 1,62];	-3,38 [-11,83 ; 5,07]	0,5391	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	12 (10,3)	110	15 (13,6)	0,75 [0,37 ; 1,53]	0,72 [0,32 ; 1,62];	-3,38 [-11,83 ; 5,07]	0,5391		
		117	12 (10,3)	110	15 (13,6)	0,75 [0,37 ; 1,53]	0,72 [0,32 ; 1,62];	-3,38 [-11,83 ; 5,07]	0,5391		
		>=3	42	8 (19,0)	40	7 (17,5)	1,09 [0,43 ; 2,72]	1,11 [0,36 ; 3,41];	1,55 [-15,18 ; 18,27]	1,0000	
		42	8 (19,0)	40	7 (17,5)	1,09 [0,43 ; 2,72]	1,11 [0,36 ; 3,41];	1,55 [-15,18 ; 18,27]	1,0000		
		42	8 (19,0)	40	7 (17,5)	1,09 [0,43 ; 2,72]	1,11 [0,36 ; 3,41];	1,55 [-15,18 ; 18,27]	1,0000		
		42	8 (19,0)	40	7 (17,5)	1,09 [0,43 ; 2,72]	1,11 [0,36 ; 3,41];	1,55 [-15,18 ; 18,27]	1,0000		
	2	113	16 (14,2)	122	15 (12,3)	1,15 [0,60 ; 2,22]	1,18 [0,55 ; 2,51];	1,86 [-6,81 ; 10,54]	0,7034		
		113	16 (14,2)	122	15 (12,3)	1,15 [0,60 ; 2,22]	1,18 [0,55 ; 2,51];	1,86 [-6,81 ; 10,54]	0,7034		
		113	16 (14,2)	122	15 (12,3)	1,15 [0,60 ; 2,22]	1,18 [0,55 ; 2,51];	1,86 [-6,81 ; 10,54]	0,7034		
		113	16 (14,2)	122	15 (12,3)	1,15 [0,60 ; 2,22]	1,18 [0,55 ; 2,51];	1,86 [-6,81 ; 10,54]	0,7034		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	18 (10,8)	185	23 (12,4)	0,87 [0,49 ; 1,56]	0,86 [0,44 ; 1,65];	-1,59 [-8,30 ; 5,12]	0,7398	0,6664
		Yes	106	18 (17,0)	87	14 (16,1)	1,06 [0,56 ; 2,00]	1,07 [0,50 ; 2,29];	0,89 [-9,63 ; 11,41]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	32 (13,1)	250	32 (12,8)	1,02 [0,65 ; 1,61]	1,02 [0,61 ; 1,73];	0,26 [-5,65 ; 6,17]	1,0000	0,4921
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	5 (22,7)	0,65 [0,20 ; 2,14]	0,59 [0,14 ; 2,54];	-7,91 [-29,96 ; 14,14]	0,7126	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-231: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	41 (23,3)	156	26 (16,7)	1,40 [0,90 ; 2,17]	1,52 [0,88 ; 2,62];	6,63 [-1,93 ; 15,18]	0,1704	0,7160
	>= 38 years	96	25 (26,0)	116	19 (16,4)	1,59 [0,93 ; 2,71]	1,80 [0,92 ; 3,51];	9,66 [-1,40 ; 20,73]	0,0915	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	49 (22,5)	206	35 (17,0)	1,32 [0,90 ; 1,95]	1,42 [0,87 ; 2,30];	5,49 [-2,06 ; 13,04]	0,1802	0,2682
	>3.5	54	17 (31,5)	66	10 (15,2)	2,08 [1,04 ; 4,16]	2,57 [1,06 ; 6,23];	16,33 [1,22 ; 31,44]	0,0473	
Gender	Female	178	48 (27,0)	176	29 (16,5)	1,64 [1,08 ; 2,47]	1,87 [1,12 ; 3,14];	10,49 [1,97 ; 19,01]	0,0202	0,3484
	Male	94	18 (19,1)	96	16 (16,7)	1,15 [0,62 ; 2,12]	1,18 [0,56 ; 2,49];	2,48 [-8,42 ; 13,38]	0,7074	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	36 (25,5)	135	19 (14,1)	1,81 [1,10 ; 3,00]	2,09 [1,13 ; 3,87];	11,46 [2,17 ; 20,74]	0,0233	0,2300
	0	131	30 (22,9)	135	26 (19,3)	1,19 [0,75 ; 1,90]	1,25 [0,69 ; 2,25];	3,64 [-6,16 ; 13,44]	0,5478	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	26 (22,2)	110	16 (14,5)	1,53 [0,87 ; 2,69]	1,68 [0,85 ; 3,33];	7,68 [-2,33 ; 17,68]	0,1714	0,9477
		117	26 (22,2)	110	16 (14,5)	1,53 [0,87 ; 2,69]	1,68 [0,85 ; 3,33];	7,68 [-2,33 ; 17,68]	0,1714	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	26 (22,2)	110	16 (14,5)	1,53 [0,87 ; 2,69]	1,68 [0,85 ; 3,33];	7,68 [-2,33 ; 17,68]	0,1714	
		117	26 (22,2)	110	16 (14,5)	1,53 [0,87 ; 2,69]	1,68 [0,85 ; 3,33];	7,68 [-2,33 ; 17,68]	0,1714	
	>=3	42	14 (33,3)	40	9 (22,5)	1,48 [0,72 ; 3,03]	1,72 [0,65 ; 4,59];	10,83 [-8,42 ; 30,09]	0,3301	
		42	14 (33,3)	40	9 (22,5)	1,48 [0,72 ; 3,03]	1,72 [0,65 ; 4,59];	10,83 [-8,42 ; 30,09]	0,3301	
		42	14 (33,3)	40	9 (22,5)	1,48 [0,72 ; 3,03]	1,72 [0,65 ; 4,59];	10,83 [-8,42 ; 30,09]	0,3301	
		42	14 (33,3)	40	9 (22,5)	1,48 [0,72 ; 3,03]	1,72 [0,65 ; 4,59];	10,83 [-8,42 ; 30,09]	0,3301	
	2	113	26 (23,0)	122	20 (16,4)	1,40 [0,83 ; 2,37]	1,52 [0,80 ; 2,92];	6,62 [-3,55 ; 16,78]	0,2496	
		113	26 (23,0)	122	20 (16,4)	1,40 [0,83 ; 2,37]	1,52 [0,80 ; 2,92];	6,62 [-3,55 ; 16,78]	0,2496	
113		26 (23,0)	122	20 (16,4)	1,40 [0,83 ; 2,37]	1,52 [0,80 ; 2,92];	6,62 [-3,55 ; 16,78]	0,2496		
113		26 (23,0)	122	20 (16,4)	1,40 [0,83 ; 2,37]	1,52 [0,80 ; 2,92];	6,62 [-3,55 ; 16,78]	0,2496		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	43 (25,9)	185	34 (18,4)	1,41 [0,95 ; 2,10]	1,55 [0,93 ; 2,58];	7,53 [-1,17 ; 16,22]	0,0946	0,6182
	Yes	106	23 (21,7)	87	11 (12,6)	1,72 [0,89 ; 3,32]	1,91 [0,88 ; 4,19];	9,05 [-1,45 ; 19,56]	0,1288	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	64 (26,1)	250	44 (17,6)	1,48 [1,06 ; 2,09]	1,66 [1,07 ; 2,55]	8,52 [1,27 ; 15,77]	0,0227	0,9383
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	1 (4,5)	1,63 [0,16 ; 16,81]	1,68 [0,14 ; 19,85]	2,86 [-10,30 ; 16,03]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Endpunkt: FIS (Responderanalyse)

Tabelle 4-232: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	13 (8,7)	146	18 (12,3)	0,70 [0,36 ; 1,38]	0,67 [0,32 ; 1,43];	-3,66 [-10,64 ; 3,32]	0,3455	0,5223
	>= 38 years	121	17 (14,0)	128	19 (14,8)	0,95 [0,52 ; 1,73]	0,94 [0,46 ; 1,90];	-0,79 [-9,53 ; 7,94]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	22 (11,0)	208	29 (13,9)	0,79 [0,47 ; 1,33]	0,76 [0,42 ; 1,38];	-2,94 [-9,34 ; 3,46]	0,4544	0,7620
	>3.5	71	8 (11,3)	66	8 (12,1)	0,93 [0,37 ; 2,33]	0,92 [0,32 ; 2,61];	-0,85 [-11,63 ; 9,92]	1,0000	
Gender	Female	166	17 (10,2)	179	24 (13,4)	0,76 [0,43 ; 1,37]	0,74 [0,38 ; 1,43];	-3,17 [-9,96 ; 3,63]	0,4075	0,7208
	Male	105	13 (12,4)	95	13 (13,7)	0,90 [0,44 ; 1,85]	0,89 [0,39 ; 2,03];	-1,30 [-10,65 ; 8,05]	0,8352	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	11 (9,4)	116	8 (6,9)	1,36 [0,57 ; 3,27]	1,40 [0,54 ; 3,62];	2,51 [-4,51 ; 9,52]	0,6332	0,1461
	0	153	18 (11,8)	156	29 (18,6)	0,63 [0,37 ; 1,09]	0,58 [0,31 ; 1,10];	-6,83 [-14,78 ; 1,13]	0,1134	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses	<=1	107	14 (13,1)	91	14 (15,4)	0,85 [0,43 ; 1,69]	0,83 [0,37 ; 1,84];	-2,30 [-12,09 ; 7,49]	0,6858	0,9139

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
experienced in the 2 years prior to study start		107	14 (13,1)	91	14 (15,4)	0,85 [0,43 ; 1,69]	0,83 [0,37 ; 1,84];	-2,30 [-12,09 ; 7,49]	0,6858	
		107	14 (13,1)	91	14 (15,4)	0,85 [0,43 ; 1,69]	0,83 [0,37 ; 1,84];	-2,30 [-12,09 ; 7,49]	0,6858	
		107	14 (13,1)	91	14 (15,4)	0,85 [0,43 ; 1,69]	0,83 [0,37 ; 1,84];	-2,30 [-12,09 ; 7,49]	0,6858	
	>=3	42	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
		42	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
		42	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
		42	4 (9,5)	58	7 (12,1)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,77 [0,21 ; 2,81];	-2,55 [-14,76 ; 9,67]	0,7569	
	2	122	12 (9,8)	125	16 (12,8)	0,77 [0,38 ; 1,56]	0,74 [0,34 ; 1,64];	-2,96 [-10,85 ; 4,92]	0,5487	
		122	12 (9,8)	125	16 (12,8)	0,77 [0,38 ; 1,56]	0,74 [0,34 ; 1,64];	-2,96 [-10,85 ; 4,92]	0,5487	
		122	12 (9,8)	125	16 (12,8)	0,77 [0,38 ; 1,56]	0,74 [0,34 ; 1,64];	-2,96 [-10,85 ; 4,92]	0,5487	
		122	12 (9,8)	125	16 (12,8)	0,77 [0,38 ; 1,56]	0,74 [0,34 ; 1,64];	-2,96 [-10,85 ; 4,92]	0,5487	
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
	White	264	30 (11,4)	266	36 (13,5)	0,84 [0,53 ; 1,32]	0,82 [0,49 ; 1,37];	-2,17 [-7,79 ; 3,45]	0,5112	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	21 (11,7)	192	25 (13,0)	0,90 [0,52 ; 1,55]	0,89 [0,48 ; 1,65];	-1,29 [-7,99 ; 5,41]	0,7541	0,5508
	Yes	92	9 (9,8)	82	12 (14,6)	0,67 [0,30 ; 1,50]	0,63 [0,25 ; 1,59];	-4,85 [-14,62 ; 4,91]	0,3589	
Region	Eastern Europe	245	29 (11,8)	243	33 (13,6)	0,87 [0,55 ; 1,39]	0,85 [0,50 ; 1,46];	-1,74 [-7,65 ; 4,17]	0,5888	0,3366
	USA and Western Europe	26	1 (3,8)	31	4 (12,9)	0,30 [0,04 ; 2,50]	0,27 [0,03 ; 2,58];	-9,06 [-22,98 ; 4,87]	0,3624	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-233: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	39 (26,0)	146	30 (20,5)	1,27 [0,83 ; 1,92]	1,36 [0,79 ; 2,34];	5,45 [-4,15 ; 15,06]	0,2753	0,4400
	>= 38 years	121	31 (25,6)	128	20 (15,6)	1,64 [0,99 ; 2,71]	1,86 [0,99 ; 3,48];	9,99 [-0,01 ; 20,00]	0,0598	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	55 (27,5)	208	38 (18,3)	1,51 [1,04 ; 2,17]	1,70 [1,06 ; 2,71];	9,23 [1,11 ; 17,35]	0,0333	0,5133
	>3.5	71	15 (21,1)	66	12 (18,2)	1,16 [0,59 ; 2,30]	1,21 [0,52 ; 2,81];	2,94 [-10,35 ; 16,24]	0,8302	
Gender	Female	166	48 (28,9)	179	35 (19,6)	1,48 [1,01 ; 2,16]	1,67 [1,02 ; 2,76];	9,36 [0,34 ; 18,38]	0,0446	0,7646
	Male	105	22 (21,0)	95	15 (15,8)	1,33 [0,73 ; 2,41]	1,41 [0,68 ; 2,92];	5,16 [-5,53 ; 15,86]	0,3681	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	35 (29,9)	116	28 (24,1)	1,24 [0,81 ; 1,90]	1,34 [0,75 ; 2,40];	5,78 [-5,60 ; 17,16]	0,3766	0,4153
	0	153	35 (22,9)	156	22 (14,1)	1,62 [1,00 ; 2,63]	1,81 [1,00 ; 3,25];	8,77 [0,16 ; 17,38]	0,0564	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	30 (28,0)	91	13 (14,3)	1,96 [1,09 ; 3,53]	2,34 [1,13 ; 4,82];	13,75 [2,61 ; 24,89]	0,0243	0,3484
		107	30 (28,0)	91	13 (14,3)	1,96 [1,09 ; 3,53]	2,34 [1,13 ; 4,82];	13,75 [2,61 ; 24,89]	0,0243	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	30 (28,0)	91	13 (14,3)	1,96 [1,09 ; 3,53]	2,34 [1,13 ; 4,82];	13,75 [2,61 ; 24,89]	0,0243		
		107	30 (28,0)	91	13 (14,3)	1,96 [1,09 ; 3,53]	2,34 [1,13 ; 4,82];	13,75 [2,61 ; 24,89]	0,0243		
		>=3	42	12 (28,6)	58	13 (22,4)	1,27 [0,65 ; 2,51]	1,38 [0,56 ; 3,44];	6,16 [-11,22 ; 23,53]	0,4934	
		42	12 (28,6)	58	13 (22,4)	1,27 [0,65 ; 2,51]	1,38 [0,56 ; 3,44];	6,16 [-11,22 ; 23,53]	0,4934		
	42	12 (28,6)	58	13 (22,4)	1,27 [0,65 ; 2,51]	1,38 [0,56 ; 3,44];	6,16 [-11,22 ; 23,53]	0,4934			
	42	12 (28,6)	58	13 (22,4)	1,27 [0,65 ; 2,51]	1,38 [0,56 ; 3,44];	6,16 [-11,22 ; 23,53]	0,4934			
	2	122	28 (23,0)	125	24 (19,2)	1,20 [0,74 ; 1,94]	1,25 [0,68 ; 2,31];	3,75 [-6,42 ; 13,92]	0,5333		
	122	28 (23,0)	125	24 (19,2)	1,20 [0,74 ; 1,94]	1,25 [0,68 ; 2,31];	3,75 [-6,42 ; 13,92]	0,5333			
	122	28 (23,0)	125	24 (19,2)	1,20 [0,74 ; 1,94]	1,25 [0,68 ; 2,31];	3,75 [-6,42 ; 13,92]	0,5333			
	122	28 (23,0)	125	24 (19,2)	1,20 [0,74 ; 1,94]	1,25 [0,68 ; 2,31];	3,75 [-6,42 ; 13,92]	0,5333			
Race	Other	7	3 (42,9)	8	1 (12,5)	3,43 [0,45 ; 25,93]	5,25 [0,40 ; 68,95];	30,36 [-12,88 ; 73,59]	0,2821	0,3854	
	White	264	67 (25,4)	266	49 (18,4)	1,38 [0,99 ; 1,91]	1,51 [0,99 ; 2,28];	6,96 [-0,06 ; 13,98]	0,0588		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	45 (25,1)	192	38 (19,8)	1,27 [0,87 ; 1,86]	1,36 [0,83 ; 2,22];	5,35 [-3,15 ; 13,84]	0,2619	0,3090
	Yes	92	25 (27,2)	82	12 (14,6)	1,86 [1,00 ; 3,45]	2,18 [1,01 ; 4,68];	12,54 [0,66 ; 24,42]	0,0626	
Region	Eastern Europe	245	62 (25,3)	243	45 (18,5)	1,37 [0,97 ; 1,92]	1,49 [0,97 ; 2,30];	6,79 [-0,53 ; 14,10]	0,0801	0,5334
	USA and Western Europe	26	8 (30,8)	31	5 (16,1)	1,91 [0,71 ; 5,13]	2,31 [0,65 ; 8,22];	14,64 [-7,32 ; 36,60]	0,2198	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-234: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	13 (8,7)	146	23 (15,8)	0,55 [0,29 ; 1,04]	0,51 [0,25 ; 1,04];	-7,09 [-14,52 ; 0,34]	0,0754	0,3417
	>= 38 years	121	16 (13,2)	128	20 (15,6)	0,85 [0,46 ; 1,56]	0,82 [0,40 ; 1,67];	-2,40 [-11,12 ; 6,32]	0,7189	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	21 (10,5)	208	33 (15,9)	0,66 [0,40 ; 1,10]	0,62 [0,35 ; 1,12];	-5,37 [-11,90 ; 1,17]	0,1434	0,8212
	>3.5	71	8 (11,3)	66	10 (15,2)	0,74 [0,31 ; 1,77]	0,71 [0,26 ; 1,93];	-3,88 [-15,24 ; 7,47]	0,6149	
Gender	Female	166	16 (9,6)	179	26 (14,5)	0,66 [0,37 ; 1,19]	0,63 [0,32 ; 1,22];	-4,89 [-11,73 ; 1,95]	0,1891	0,9268
	Male	105	13 (12,4)	95	17 (17,9)	0,69 [0,36 ; 1,35]	0,65 [0,30 ; 1,42];	-5,51 [-15,47 ; 4,44]	0,3237	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	10 (8,5)	116	15 (12,9)	0,66 [0,31 ; 1,41]	0,63 [0,27 ; 1,47];	-4,38 [-12,32 ; 3,55]	0,2983	0,9861
	0	153	18 (11,8)	156	28 (17,9)	0,66 [0,38 ; 1,13]	0,61 [0,32 ; 1,16];	-6,18 [-14,08 ; 1,71]	0,1508	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	13 (12,1)	91	16 (17,6)	0,69 [0,35 ; 1,36]	0,65 [0,29 ; 1,43];	-5,43 [-15,41 ; 4,54]	0,3171	0,7337
		107	13 (12,1)	91	16 (17,6)	0,69 [0,35 ; 1,36]	0,65 [0,29 ; 1,43];	-5,43 [-15,41 ; 4,54]	0,3171	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	13 (12,1)	91	16 (17,6)	0,69 [0,35 ; 1,36]	0,65 [0,29 ; 1,43];	-5,43 [-15,41 ; 4,54]	0,3171		
		107	13 (12,1)	91	16 (17,6)	0,69 [0,35 ; 1,36]	0,65 [0,29 ; 1,43];	-5,43 [-15,41 ; 4,54]	0,3171		
	>=3	42	4 (9,5)	58	10 (17,2)	0,55 [0,19 ; 1,64]	0,51 [0,15 ; 1,74];	-7,72 [-20,88 ; 5,45]	0,3839		
		42	4 (9,5)	58	10 (17,2)	0,55 [0,19 ; 1,64]	0,51 [0,15 ; 1,74];	-7,72 [-20,88 ; 5,45]	0,3839		
		42	4 (9,5)	58	10 (17,2)	0,55 [0,19 ; 1,64]	0,51 [0,15 ; 1,74];	-7,72 [-20,88 ; 5,45]	0,3839		
		42	4 (9,5)	58	10 (17,2)	0,55 [0,19 ; 1,64]	0,51 [0,15 ; 1,74];	-7,72 [-20,88 ; 5,45]	0,3839		
	2	122	12 (9,8)	125	17 (13,6)	0,72 [0,36 ; 1,45]	0,69 [0,32 ; 1,52];	-3,76 [-11,77 ; 4,24]	0,4307		
		122	12 (9,8)	125	17 (13,6)	0,72 [0,36 ; 1,45]	0,69 [0,32 ; 1,52];	-3,76 [-11,77 ; 4,24]	0,4307		
		122	12 (9,8)	125	17 (13,6)	0,72 [0,36 ; 1,45]	0,69 [0,32 ; 1,52];	-3,76 [-11,77 ; 4,24]	0,4307		
		122	12 (9,8)	125	17 (13,6)	0,72 [0,36 ; 1,45]	0,69 [0,32 ; 1,52];	-3,76 [-11,77 ; 4,24]	0,4307		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9865
		White	264	29 (11,0)	266	42 (15,8)	0,70 [0,45 ; 1,08]	0,66 [0,40 ; 1,09];	-4,80 [-10,59 ; 0,98]	0,1257	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	25 (14,0)	192	32 (16,7)	0,84 [0,52 ; 1,36]	0,81 [0,46 ; 1,43];	-2,70 [-10,02 ; 4,62]	0,5647	0,1244
	Yes	92	4 (4,3)	82	11 (13,4)	0,32 [0,11 ; 0,98]	0,29 [0,09 ; 0,96];	-9,07 [-17,54 ; -0,59]	0,0553	
Region	Eastern Europe	245	27 (11,0)	243	38 (15,6)	0,70 [0,44 ; 1,12]	0,67 [0,39 ; 1,13];	-4,62 [-10,64 ; 1,40]	0,1443	0,6384
	USA and Western Europe	26	2 (7,7)	31	5 (16,1)	0,48 [0,10 ; 2,26]	0,43 [0,08 ; 2,45];	-8,44 [-24,95 ; 8,07]	0,4364	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-235: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	54 (36,0)	146	25 (17,1)	2,10 [1,39 ; 3,19]	2,72 [1,58 ; 4,69];	18,88 [9,06 ; 28,69]	0,0004	0,0022
	>= 38 years	121	29 (24,0)	128	37 (28,9)	0,83 [0,55 ; 1,26]	0,78 [0,44 ; 1,37];	-4,94 [-15,87 ; 5,99]	0,3925	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	65 (32,5)	208	42 (20,2)	1,61 [1,15 ; 2,25]	1,90 [1,21 ; 2,98];	12,31 [3,83 ; 20,79]	0,0050	0,0454
	>3.5	71	18 (25,4)	66	20 (30,3)	0,84 [0,49 ; 1,44]	0,78 [0,37 ; 1,65];	-4,95 [-19,96 ; 10,06]	0,5696	
Gender	Female	166	48 (28,9)	179	39 (21,8)	1,33 [0,92 ; 1,91]	1,46 [0,90 ; 2,38];	7,13 [-2,04 ; 16,30]	0,1378	0,9012
	Male	105	35 (33,3)	95	23 (24,2)	1,38 [0,88 ; 2,15]	1,57 [0,84 ; 2,91];	9,12 [-3,35 ; 21,59]	0,1641	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	43 (36,8)	116	28 (24,1)	1,52 [1,02 ; 2,27]	1,83 [1,04 ; 3,22];	12,61 [0,91 ; 24,32]	0,0461	0,4107
	0	153	40 (26,1)	156	34 (21,8)	1,20 [0,80 ; 1,79]	1,27 [0,75 ; 2,14];	4,35 [-5,16 ; 13,86]	0,4242	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	29 (27,1)	91	14 (15,4)	1,76 [0,99 ; 3,13]	2,04 [1,00 ; 4,16];	11,72 [0,50 ; 22,94]	0,0572	0,7070
		107	29 (27,1)	91	14 (15,4)	1,76 [0,99 ; 3,13]	2,04 [1,00 ; 4,16];	11,72 [0,50 ; 22,94]	0,0572	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	29 (27,1)	91	14 (15,4)	1,76 [0,99 ; 3,13]	2,04 [1,00 ; 4,16];	11,72 [0,50 ; 22,94]	0,0572		
		107	29 (27,1)	91	14 (15,4)	1,76 [0,99 ; 3,13]	2,04 [1,00 ; 4,16];	11,72 [0,50 ; 22,94]	0,0572		
		>=3	42	18 (42,9)	58	12 (20,7)	2,07 [1,12 ; 3,82]	2,88 [1,19 ; 6,94];	22,17 [3,93 ; 40,41]	0,0263	
		42	18 (42,9)	58	12 (20,7)	2,07 [1,12 ; 3,82]	2,88 [1,19 ; 6,94];	22,17 [3,93 ; 40,41]	0,0263		
		42	18 (42,9)	58	12 (20,7)	2,07 [1,12 ; 3,82]	2,88 [1,19 ; 6,94];	22,17 [3,93 ; 40,41]	0,0263		
		42	18 (42,9)	58	12 (20,7)	2,07 [1,12 ; 3,82]	2,88 [1,19 ; 6,94];	22,17 [3,93 ; 40,41]	0,0263		
	2	122	36 (29,5)	125	36 (28,8)	1,02 [0,69 ; 1,51]	1,03 [0,60 ; 1,79];	0,71 [-10,63 ; 12,04]	1,0000		
		122	36 (29,5)	125	36 (28,8)	1,02 [0,69 ; 1,51]	1,03 [0,60 ; 1,79];	0,71 [-10,63 ; 12,04]	1,0000		
	122	36 (29,5)	125	36 (28,8)	1,02 [0,69 ; 1,51]	1,03 [0,60 ; 1,79];	0,71 [-10,63 ; 12,04]	1,0000			
	122	36 (29,5)	125	36 (28,8)	1,02 [0,69 ; 1,51]	1,03 [0,60 ; 1,79];	0,71 [-10,63 ; 12,04]	1,0000			
Race	Other	7	2 (28,6)	8	2 (25,0)	1,14 [0,21 ; 6,11]	1,20 [0,12 ; 11,87];	3,57 [-41,38 ; 48,52]	1,0000	0,8417	
	White	264	81 (30,7)	266	60 (22,6)	1,36 [1,02 ; 1,81]	1,52 [1,03 ; 2,24];	8,13 [0,63 ; 15,62]	0,0390		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	54 (30,2)	192	39 (20,3)	1,49 [1,04 ; 2,12]	1,69 [1,05 ; 2,72];	9,86 [1,05 ; 18,66]	0,0313	0,3502
	Yes	92	29 (31,5)	82	23 (28,0)	1,12 [0,71 ; 1,78]	1,18 [0,61 ; 2,27];	3,47 [-10,12 ; 17,06]	0,7403	
Region	Eastern Europe	245	77 (31,4)	243	58 (23,9)	1,32 [0,98 ; 1,76]	1,46 [0,98 ; 2,18];	7,56 [-0,35 ; 15,47]	0,0687	0,6152
	USA and Western Europe	26	6 (23,1)	31	4 (12,9)	1,79 [0,56 ; 5,66]	2,02 [0,50 ; 8,14];	10,17 [-9,86 ; 30,21]	0,4863	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-236: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	15 (10,0)	146	17 (11,6)	0,86 [0,45 ; 1,65]	0,84 [0,40 ; 1,76];	-1,64 [-8,72 ; 5,44]	0,7101	0,4709
	>= 38 years	121	14 (11,6)	128	12 (9,4)	1,23 [0,59 ; 2,56]	1,26 [0,56 ; 2,86];	2,20 [-5,42 ; 9,81]	0,6795	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	18 (9,0)	208	22 (10,6)	0,85 [0,47 ; 1,54]	0,84 [0,43 ; 1,61];	-1,58 [-7,34 ; 4,18]	0,6209	0,3226
	>3.5	71	11 (15,5)	66	7 (10,6)	1,46 [0,60 ; 3,54]	1,55 [0,56 ; 4,26];	4,89 [-6,34 ; 16,11]	0,4551	
Gender	Female	166	19 (11,4)	179	19 (10,6)	1,08 [0,59 ; 1,96]	1,09 [0,55 ; 2,14];	0,83 [-5,79 ; 7,45]	0,8642	0,7383
	Male	105	10 (9,5)	95	10 (10,5)	0,90 [0,39 ; 2,08]	0,89 [0,36 ; 2,25];	-1,00 [-9,35 ; 7,34]	0,8186	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	12 (10,3)	116	9 (7,8)	1,32 [0,58 ; 3,02]	1,36 [0,55 ; 3,36];	2,50 [-4,85 ; 9,84]	0,6483	0,4213
	0	153	17 (11,1)	156	20 (12,8)	0,87 [0,47 ; 1,59]	0,85 [0,43 ; 1,69];	-1,71 [-8,94 ; 5,52]	0,7269	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566	0,8727
		107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566		
		107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566		
		>=3	42	5 (11,9)	58	5 (8,6)	1,38 [0,43 ; 4,47]	1,43 [0,39 ; 5,30];	3,28 [-8,89 ; 15,45]	0,7383	
		42	5 (11,9)	58	5 (8,6)	1,38 [0,43 ; 4,47]	1,43 [0,39 ; 5,30];	3,28 [-8,89 ; 15,45]	0,7383		
		42	5 (11,9)	58	5 (8,6)	1,38 [0,43 ; 4,47]	1,43 [0,39 ; 5,30];	3,28 [-8,89 ; 15,45]	0,7383		
		42	5 (11,9)	58	5 (8,6)	1,38 [0,43 ; 4,47]	1,43 [0,39 ; 5,30];	3,28 [-8,89 ; 15,45]	0,7383		
	2	122	11 (9,0)	125	15 (12,0)	0,75 [0,36 ; 1,57]	0,73 [0,32 ; 1,65];	-2,98 [-10,62 ; 4,65]	0,5355		
		122	11 (9,0)	125	15 (12,0)	0,75 [0,36 ; 1,57]	0,73 [0,32 ; 1,65];	-2,98 [-10,62 ; 4,65]	0,5355		
		122	11 (9,0)	125	15 (12,0)	0,75 [0,36 ; 1,57]	0,73 [0,32 ; 1,65];	-2,98 [-10,62 ; 4,65]	0,5355		
		122	11 (9,0)	125	15 (12,0)	0,75 [0,36 ; 1,57]	0,73 [0,32 ; 1,65];	-2,98 [-10,62 ; 4,65]	0,5355		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9862
		White	264	29 (11,0)	266	28 (10,5)	1,04 [0,64 ; 1,70]	1,05 [0,61 ; 1,82];	0,46 [-4,82 ; 5,73]	0,8893	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	21 (11,7)	192	21 (10,9)	1,07 [0,61 ; 1,90]	1,08 [0,57 ; 2,06]	0,79 [-5,66 ; 7,25]	0,8704	0,7410
	Yes	92	8 (8,7)	82	8 (9,8)	0,89 [0,35 ; 2,27]	0,88 [0,31 ; 2,46]	-1,06 [-9,69 ; 7,56]	1,0000	
Region	Eastern Europe	245	28 (11,4)	243	25 (10,3)	1,11 [0,67 ; 1,85]	1,13 [0,64 ; 1,99]	1,14 [-4,38 ; 6,66]	0,7714	0,2409
	USA and Western Europe	26	1 (3,8)	31	4 (12,9)	0,30 [0,04 ; 2,50]	0,27 [0,03 ; 2,58]	-9,06 [-22,98 ; 4,87]	0,3624	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-237: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	42 (28,0)	146	24 (16,4)	1,70 [1,09 ; 2,66]	1,98 [1,12 ; 3,48];	11,56 [2,19 ; 20,93]	0,0180	0,0905
	>= 38 years	121	19 (15,7)	128	22 (17,2)	0,91 [0,52 ; 1,60]	0,90 [0,46 ; 1,76];	-1,49 [-10,69 ; 7,72]	0,8645	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	46 (23,0)	208	33 (15,9)	1,45 [0,97 ; 2,17]	1,58 [0,96 ; 2,60];	7,13 [-0,52 ; 14,79]	0,0794	0,4484
	>3.5	71	15 (21,1)	66	13 (19,7)	1,07 [0,55 ; 2,08]	1,09 [0,48 ; 2,51];	1,43 [-12,07 ; 14,93]	1,0000	
Gender	Female	166	43 (25,9)	179	30 (16,8)	1,55 [1,02 ; 2,34]	1,74 [1,03 ; 2,93];	9,14 [0,52 ; 17,77]	0,0475	0,2716
	Male	105	18 (17,1)	95	16 (16,8)	1,02 [0,55 ; 1,88]	1,02 [0,49 ; 2,14];	0,30 [-10,12 ; 10,72]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	30 (25,6)	116	24 (20,7)	1,24 [0,77 ; 1,99]	1,32 [0,72 ; 2,44];	4,95 [-5,86 ; 15,77]	0,4381	0,6742
	0	153	31 (20,3)	156	22 (14,1)	1,44 [0,87 ; 2,37]	1,55 [0,85 ; 2,82];	6,16 [-2,23 ; 14,55]	0,1751	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	20 (18,7)	91	12 (13,2)	1,42 [0,73 ; 2,74]	1,51 [0,70 ; 3,29];	5,50 [-4,64 ; 15,65]	0,3364	0,5774
		107	20 (18,7)	91	12 (13,2)	1,42 [0,73 ; 2,74]	1,51 [0,70 ; 3,29];	5,50 [-4,64 ; 15,65]	0,3364	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	20 (18,7)	91	12 (13,2)	1,42 [0,73 ; 2,74]	1,51 [0,70 ; 3,29];	5,50 [-4,64 ; 15,65]	0,3364		
		107	20 (18,7)	91	12 (13,2)	1,42 [0,73 ; 2,74]	1,51 [0,70 ; 3,29];	5,50 [-4,64 ; 15,65]	0,3364		
		>=3	42	16 (38,1)	58	12 (20,7)	1,84 [0,98 ; 3,47]	2,36 [0,97 ; 5,74];	17,41 [-0,60 ; 35,42]	0,0720	
		42	16 (38,1)	58	12 (20,7)	1,84 [0,98 ; 3,47]	2,36 [0,97 ; 5,74];	17,41 [-0,60 ; 35,42]	0,0720		
		42	16 (38,1)	58	12 (20,7)	1,84 [0,98 ; 3,47]	2,36 [0,97 ; 5,74];	17,41 [-0,60 ; 35,42]	0,0720		
		42	16 (38,1)	58	12 (20,7)	1,84 [0,98 ; 3,47]	2,36 [0,97 ; 5,74];	17,41 [-0,60 ; 35,42]	0,0720		
	2	122	25 (20,5)	125	22 (17,6)	1,16 [0,70 ; 1,95]	1,21 [0,64 ; 2,28];	2,89 [-6,90 ; 12,68]	0,6279		
		122	25 (20,5)	125	22 (17,6)	1,16 [0,70 ; 1,95]	1,21 [0,64 ; 2,28];	2,89 [-6,90 ; 12,68]	0,6279		
Race	Other	7	2 (28,6)	8	1 (12,5)	2,29 [0,26 ; 20,13]	2,80 [0,20 ; 40,06];	16,07 [-24,49 ; 56,63]	0,5692	0,6272	
	White	264	59 (22,3)	266	45 (16,9)	1,32 [0,93 ; 1,87]	1,41 [0,92 ; 2,18];	5,43 [-1,32 ; 12,18]	0,1263		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	37 (20,7)	192	30 (15,6)	1,32 [0,86 ; 2,05]	1,41 [0,83 ; 2,39];	5,05 [-2,80 ; 12,89]	0,2258	0,9768
	Yes	92	24 (26,1)	82	16 (19,5)	1,34 [0,77 ; 2,34]	1,46 [0,71 ; 2,98];	6,57 [-5,84 ; 18,99]	0,3678	
Region	Eastern Europe	245	57 (23,3)	243	44 (18,1)	1,28 [0,90 ; 1,83]	1,37 [0,88 ; 2,13];	5,16 [-2,01 ; 12,33]	0,1803	0,4654
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	2 (6,5)	2,38 [0,47 ; 11,99]	2,64 [0,44 ; 15,72];	8,93 [-7,41 ; 25,28]	0,3961	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-238: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	12 (8,0)	146	16 (11,0)	0,73 [0,36 ; 1,49]	0,71 [0,32 ; 1,55];	-2,96 [-9,63 ; 3,71]	0,4308	0,6784
	>= 38 years	121	12 (9,9)	128	14 (10,9)	0,91 [0,44 ; 1,88]	0,90 [0,40 ; 2,02];	-1,02 [-8,61 ; 6,57]	0,8381	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	16 (8,0)	208	23 (11,1)	0,72 [0,39 ; 1,33]	0,70 [0,36 ; 1,37];	-3,06 [-8,74 ; 2,63]	0,3164	0,5085
	>3.5	71	8 (11,3)	66	7 (10,6)	1,06 [0,41 ; 2,77]	1,07 [0,37 ; 3,14];	0,66 [-9,79 ; 11,12]	1,0000	
Gender	Female	166	16 (9,6)	179	19 (10,6)	0,91 [0,48 ; 1,71]	0,90 [0,45 ; 1,81];	-0,98 [-7,34 ; 5,39]	0,8589	0,5578
	Male	105	8 (7,6)	95	11 (11,6)	0,66 [0,28 ; 1,57]	0,63 [0,24 ; 1,64];	-3,96 [-12,15 ; 4,23]	0,4697	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	10 (8,5)	116	10 (8,6)	0,99 [0,43 ; 2,29]	0,99 [0,40 ; 2,48];	-0,07 [-7,27 ; 7,12]	1,0000	0,4617
	0	153	13 (8,5)	156	20 (12,8)	0,66 [0,34 ; 1,28]	0,63 [0,30 ; 1,32];	-4,32 [-11,18 ; 2,54]	0,2698	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000	0,7980
		107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000		
		107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000		
		>=3	42	3 (7,1)	58	5 (8,6)	0,83 [0,21 ; 3,28]	0,82 [0,18 ; 3,62];	-1,48 [-12,10 ; 9,14]	1,0000	
		42	3 (7,1)	58	5 (8,6)	0,83 [0,21 ; 3,28]	0,82 [0,18 ; 3,62];	-1,48 [-12,10 ; 9,14]	1,0000		
		42	3 (7,1)	58	5 (8,6)	0,83 [0,21 ; 3,28]	0,82 [0,18 ; 3,62];	-1,48 [-12,10 ; 9,14]	1,0000		
		42	3 (7,1)	58	5 (8,6)	0,83 [0,21 ; 3,28]	0,82 [0,18 ; 3,62];	-1,48 [-12,10 ; 9,14]	1,0000		
	2	122	9 (7,4)	125	15 (12,0)	0,61 [0,28 ; 1,35]	0,58 [0,25 ; 1,39];	-4,62 [-11,97 ; 2,72]	0,2836		
		122	9 (7,4)	125	15 (12,0)	0,61 [0,28 ; 1,35]	0,58 [0,25 ; 1,39];	-4,62 [-11,97 ; 2,72]	0,2836		
Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9864	
	White	264	24 (9,1)	266	29 (10,9)	0,83 [0,50 ; 1,39]	0,82 [0,46 ; 1,44];	-1,81 [-6,92 ; 3,29]	0,5630		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	17 (9,5)	192	19 (9,9)	0,96 [0,52 ; 1,79]	0,96 [0,48 ; 1,90];	-0,40 [-6,42 ; 5,63]	1,0000	0,3481
	Yes	92	7 (7,6)	82	11 (13,4)	0,57 [0,23 ; 1,39]	0,53 [0,20 ; 1,44];	-5,81 [-14,96 ; 3,35]	0,2242	
Region	Eastern Europe	245	23 (9,4)	243	26 (10,7)	0,88 [0,52 ; 1,49]	0,86 [0,48 ; 1,56];	-1,31 [-6,64 ; 4,02]	0,6541	0,3370
	USA and Western Europe	26	1 (3,8)	31	4 (12,9)	0,30 [0,04 ; 2,50]	0,27 [0,03 ; 2,58];	-9,06 [-22,98 ; 4,87]	0,3624	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	44 (29,3)	146	20 (13,7)	2,14 [1,33 ; 3,45]	2,62 [1,45 ; 4,71];	15,63 [6,46 ; 24,81]	0,0012	0,0487
	>= 38 years	121	24 (19,8)	128	24 (18,8)	1,06 [0,64 ; 1,76]	1,07 [0,57 ; 2,01];	1,08 [-8,72 ; 10,89]	0,8731	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	52 (26,0)	208	31 (14,9)	1,74 [1,17 ; 2,60]	2,01 [1,22 ; 3,29];	11,10 [3,33 ; 18,87]	0,0066	0,2813
	>3.5	71	16 (22,5)	66	13 (19,7)	1,14 [0,60 ; 2,19]	1,19 [0,52 ; 2,70];	2,84 [-10,82 ; 16,50]	0,8346	
Gender	Female	166	46 (27,7)	179	29 (16,2)	1,71 [1,13 ; 2,59]	1,98 [1,18 ; 3,35];	11,51 [2,82 ; 20,20]	0,0128	0,4942
	Male	105	22 (21,0)	95	15 (15,8)	1,33 [0,73 ; 2,41]	1,41 [0,68 ; 2,92];	5,16 [-5,53 ; 15,86]	0,3681	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	37 (31,6)	116	22 (19,0)	1,67 [1,05 ; 2,64]	1,98 [1,08 ; 3,62];	12,66 [1,62 ; 23,70]	0,0345	0,6687
	0	153	31 (20,3)	156	22 (14,1)	1,44 [0,87 ; 2,37]	1,55 [0,85 ; 2,82];	6,16 [-2,23 ; 14,55]	0,1751	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	24 (22,4)	91	11 (12,1)	1,86 [0,96 ; 3,58]	2,10 [0,97 ; 4,57];	10,34 [-0,02 ; 20,70]	0,0636	0,7726
		107	24 (22,4)	91	11 (12,1)	1,86 [0,96 ; 3,58]	2,10 [0,97 ; 4,57];	10,34 [-0,02 ; 20,70]	0,0636	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to study start	>=3	107	24 (22,4)	91	11 (12,1)	1,86 [0,96 ; 3,58]	2,10 [0,97 ; 4,57];	10,34 [-0,02 ; 20,70]	0,0636	
		107	24 (22,4)	91	11 (12,1)	1,86 [0,96 ; 3,58]	2,10 [0,97 ; 4,57];	10,34 [-0,02 ; 20,70]	0,0636	
		42	14 (33,3)	58	9 (15,5)	2,15 [1,03 ; 4,49]	2,72 [1,04 ; 7,09];	17,82 [0,78 ; 34,85]	0,0534	
		42	14 (33,3)	58	9 (15,5)	2,15 [1,03 ; 4,49]	2,72 [1,04 ; 7,09];	17,82 [0,78 ; 34,85]	0,0534	
	2	42	14 (33,3)	58	9 (15,5)	2,15 [1,03 ; 4,49]	2,72 [1,04 ; 7,09];	17,82 [0,78 ; 34,85]	0,0534	
		42	14 (33,3)	58	9 (15,5)	2,15 [1,03 ; 4,49]	2,72 [1,04 ; 7,09];	17,82 [0,78 ; 34,85]	0,0534	
		122	30 (24,6)	125	24 (19,2)	1,28 [0,80 ; 2,06]	1,37 [0,75 ; 2,52];	5,39 [-4,91 ; 15,69]	0,3564	
		122	30 (24,6)	125	24 (19,2)	1,28 [0,80 ; 2,06]	1,37 [0,75 ; 2,52];	5,39 [-4,91 ; 15,69]	0,3564	
Race	Other	7	2 (28,6)	8	2 (25,0)	1,14 [0,21 ; 6,11]	1,20 [0,12 ; 11,87];	3,57 [-41,38 ; 48,52]	1,0000	0,7103
	White	264	66 (25,0)	266	42 (15,8)	1,58 [1,12 ; 2,24]	1,78 [1,15 ; 2,74];	9,21 [2,39 ; 16,03]	0,0096	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	41 (22,9)	192	26 (13,5)	1,69 [1,08 ; 2,65]	1,90 [1,10 ; 3,26];	9,36 [1,53 ; 17,19]	0,0217	0,5019
	Yes	92	27 (29,3)	82	18 (22,0)	1,34 [0,80 ; 2,24]	1,48 [0,74 ; 2,94];	7,40 [-5,52 ; 20,31]	0,3007	
Region	Eastern Europe	245	63 (25,7)	243	41 (16,9)	1,52 [1,07 ; 2,16]	1,71 [1,10 ; 2,65];	8,84 [1,62 ; 16,06]	0,0201	0,7071
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	3 (9,7)	1,99 [0,52 ; 7,54]	2,22 [0,48 ; 10,36];	9,55 [-8,83 ; 27,93]	0,4480	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	16 (9,1)	156	14 (9,0)	1,01 [0,51 ; 2,01]	1,01 [0,48 ; 2,15];	0,12 [-6,06 ; 6,29]	1,0000	0,9302
	>= 38 years	96	14 (14,6)	116	16 (13,8)	1,06 [0,54 ; 2,05]	1,07 [0,49 ; 2,31];	0,79 [-8,66 ; 10,24]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	22 (10,1)	206	22 (10,7)	0,94 [0,54 ; 1,65]	0,94 [0,50 ; 1,75];	-0,59 [-6,40 ; 5,22]	0,8745	0,6387
	>3.5	54	8 (14,8)	66	8 (12,1)	1,22 [0,49 ; 3,04]	1,26 [0,44 ; 3,62];	2,69 [-9,63 ; 15,01]	0,7888	
Gender	Female	178	20 (11,2)	176	20 (11,4)	0,99 [0,55 ; 1,77]	0,99 [0,51 ; 1,91];	-0,13 [-6,72 ; 6,47]	1,0000	0,9503
	Male	94	10 (10,6)	96	10 (10,4)	1,02 [0,45 ; 2,34]	1,02 [0,41 ; 2,59];	0,22 [-8,51 ; 8,95]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	14 (9,9)	135	17 (12,6)	0,79 [0,40 ; 1,54]	0,77 [0,36 ; 1,62];	-2,66 [-10,13 ; 4,80]	0,5686	0,3342
	0	131	16 (12,2)	135	13 (9,6)	1,27 [0,64 ; 2,53]	1,31 [0,60 ; 2,83];	2,58 [-4,91 ; 10,08]	0,5580	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	11 (9,4)	110	15 (13,6)	0,69 [0,33 ; 1,44]	0,66 [0,29 ; 1,50];	-4,23 [-12,55 ; 4,08]	0,4050	0,0170
		117	11 (9,4)	110	15 (13,6)	0,69 [0,33 ; 1,44]	0,66 [0,29 ; 1,50];	-4,23 [-12,55 ; 4,08]	0,4050	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	11 (9,4)	110	15 (13,6)	0,69 [0,33 ; 1,44]	0,66 [0,29 ; 1,50];	-4,23 [-12,55 ; 4,08]	0,4050		
		117	11 (9,4)	110	15 (13,6)	0,69 [0,33 ; 1,44]	0,66 [0,29 ; 1,50];	-4,23 [-12,55 ; 4,08]	0,4050		
		>=3	42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072	
		42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072		
	42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072			
	42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072			
	2	113	9 (8,0)	122	14 (11,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,67 [0,28 ; 1,61];	-3,51 [-11,05 ; 4,03]	0,3892		
	113	9 (8,0)	122	14 (11,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,67 [0,28 ; 1,61];	-3,51 [-11,05 ; 4,03]	0,3892			
	113	9 (8,0)	122	14 (11,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,67 [0,28 ; 1,61];	-3,51 [-11,05 ; 4,03]	0,3892			
	113	9 (8,0)	122	14 (11,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,67 [0,28 ; 1,61];	-3,51 [-11,05 ; 4,03]	0,3892			
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	18 (10,8)	185	21 (11,4)	0,96 [0,53 ; 1,73]	0,95 [0,49 ; 1,85];	-0,51 [-7,09 ; 6,07]	1,0000	0,7927
		Yes	106	12 (11,3)	87	9 (10,3)	1,09 [0,48 ; 2,48]	1,11 [0,44 ; 2,76];	0,98 [-7,82 ; 9,77]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	28 (11,4)	250	27 (10,8)	1,06 [0,64 ; 1,74]	1,07 [0,61 ; 1,87];	0,63 [-4,91 ; 6,17]	0,8866	0,4622
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	3 (13,6)	0,54 [0,10 ; 2,97]	0,51 [0,08 ; 3,34];	-6,23 [-23,64 ; 11,18]	0,6457	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	46 (26,1)	156	31 (19,9)	1,32 [0,88 ; 1,96]	1,43 [0,85 ; 2,39];	6,26 [-2,75 ; 15,28]	0,1941	0,1278
	>= 38 years	96	19 (19,8)	116	29 (25,0)	0,79 [0,47 ; 1,32]	0,74 [0,38 ; 1,42];	-5,21 [-16,42 ; 6,00]	0,4120	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	53 (24,3)	206	42 (20,4)	1,19 [0,83 ; 1,70]	1,25 [0,79 ; 1,98];	3,92 [-3,99 ; 11,84]	0,3529	0,3084
	>3.5	54	12 (22,2)	66	18 (27,3)	0,81 [0,43 ; 1,54]	0,76 [0,33 ; 1,76];	-5,05 [-20,49 ; 10,39]	0,6722	
Gender	Female	178	45 (25,3)	176	41 (23,3)	1,09 [0,75 ; 1,57]	1,11 [0,69 ; 1,81];	1,99 [-6,95 ; 10,92]	0,7107	0,9781
	Male	94	20 (21,3)	96	19 (19,8)	1,08 [0,61 ; 1,88]	1,10 [0,54 ; 2,22];	1,48 [-10,00 ; 12,97]	0,8584	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	35 (24,8)	135	29 (21,5)	1,16 [0,75 ; 1,78]	1,21 [0,69 ; 2,11];	3,34 [-6,60 ; 13,28]	0,5691	0,7187
	0	131	30 (22,9)	135	30 (22,2)	1,03 [0,66 ; 1,61]	1,04 [0,58 ; 1,85];	0,68 [-9,37 ; 10,73]	1,0000	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	28 (23,9)	110	21 (19,1)	1,25 [0,76 ; 2,07]	1,33 [0,70 ; 2,52];	4,84 [-5,82 ; 15,50]	0,4215	0,7243
		117	28 (23,9)	110	21 (19,1)	1,25 [0,76 ; 2,07]	1,33 [0,70 ; 2,52];	4,84 [-5,82 ; 15,50]	0,4215	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	28 (23,9)	110	21 (19,1)	1,25 [0,76 ; 2,07]	1,33 [0,70 ; 2,52];	4,84 [-5,82 ; 15,50]	0,4215	
		117	28 (23,9)	110	21 (19,1)	1,25 [0,76 ; 2,07]	1,33 [0,70 ; 2,52];	4,84 [-5,82 ; 15,50]	0,4215	
	>=3	42	10 (23,8)	40	9 (22,5)	1,06 [0,48 ; 2,33]	1,08 [0,39 ; 3,01];	1,31 [-16,95 ; 19,57]	1,0000	
		42	10 (23,8)	40	9 (22,5)	1,06 [0,48 ; 2,33]	1,08 [0,39 ; 3,01];	1,31 [-16,95 ; 19,57]	1,0000	
		42	10 (23,8)	40	9 (22,5)	1,06 [0,48 ; 2,33]	1,08 [0,39 ; 3,01];	1,31 [-16,95 ; 19,57]	1,0000	
		42	10 (23,8)	40	9 (22,5)	1,06 [0,48 ; 2,33]	1,08 [0,39 ; 3,01];	1,31 [-16,95 ; 19,57]	1,0000	
	2	113	27 (23,9)	122	30 (24,6)	0,97 [0,62 ; 1,53]	0,96 [0,53 ; 1,75];	-0,70 [-11,66 ; 10,27]	1,0000	
		113	27 (23,9)	122	30 (24,6)	0,97 [0,62 ; 1,53]	0,96 [0,53 ; 1,75];	-0,70 [-11,66 ; 10,27]	1,0000	
113		27 (23,9)	122	30 (24,6)	0,97 [0,62 ; 1,53]	0,96 [0,53 ; 1,75];	-0,70 [-11,66 ; 10,27]	1,0000		
113		27 (23,9)	122	30 (24,6)	0,97 [0,62 ; 1,53]	0,96 [0,53 ; 1,75];	-0,70 [-11,66 ; 10,27]	1,0000		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	37 (22,3)	185	36 (19,5)	1,15 [0,76 ; 1,72]	1,19 [0,71 ; 1,99];	2,83 [-5,69 ; 11,35]	0,5985	0,5724
	Yes	106	28 (26,4)	87	24 (27,6)	0,96 [0,60 ; 1,53]	0,94 [0,50 ; 1,78];	-1,17 [-13,77 ; 11,42]	0,8718	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	60 (24,5)	250	58 (23,2)	1,06 [0,77 ; 1,45]	1,07 [0,71 ; 1,62];	1,29 [-6,22 ; 8,80]	0,7526	0,4145
	USA and Western Europe	27	5 (18,5)	22	2 (9,1)	2,04 [0,44 ; 9,50]	2,27 [0,40 ; 13,05];	9,43 [-9,52 ; 28,37]	0,4363	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	13 (7,4)	156	18 (11,5)	0,64 [0,32 ; 1,26]	0,61 [0,29 ; 1,29];	-4,15 [-10,48 ; 2,18]	0,2567	0,2255
	>= 38 years	96	16 (16,7)	116	17 (14,7)	1,14 [0,61 ; 2,13]	1,16 [0,55 ; 2,45];	2,01 [-7,84 ; 11,86]	0,7074	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	23 (10,6)	206	27 (13,1)	0,80 [0,48 ; 1,36]	0,78 [0,43 ; 1,41];	-2,56 [-8,71 ; 3,60]	0,4532	0,8215
	>3.5	54	6 (11,1)	66	8 (12,1)	0,92 [0,34 ; 2,48]	0,91 [0,29 ; 2,79];	-1,01 [-12,51 ; 10,49]	1,0000	
Gender	Female	178	23 (12,9)	176	22 (12,5)	1,03 [0,60 ; 1,78]	1,04 [0,56 ; 1,94];	0,42 [-6,52 ; 7,36]	1,0000	0,1539
	Male	94	6 (6,4)	96	13 (13,5)	0,47 [0,19 ; 1,19]	0,44 [0,16 ; 1,20];	-7,16 [-15,60 ; 1,28]	0,1457	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	13 (9,2)	135	15 (11,1)	0,83 [0,41 ; 1,68]	0,81 [0,37 ; 1,78];	-1,89 [-9,03 ; 5,24]	0,6915	0,9892
	0	131	16 (12,2)	135	20 (14,8)	0,82 [0,45 ; 1,52]	0,80 [0,39 ; 1,62];	-2,60 [-10,81 ; 5,61]	0,5930	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	9 (7,7)	110	15 (13,6)	0,56 [0,26 ; 1,24]	0,53 [0,22 ; 1,26];	-5,94 [-13,97 ; 2,08]	0,1949	0,0540
		117	9 (7,7)	110	15 (13,6)	0,56 [0,26 ; 1,24]	0,53 [0,22 ; 1,26];	-5,94 [-13,97 ; 2,08]	0,1949	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	9 (7,7)	110	15 (13,6)	0,56 [0,26 ; 1,24]	0,53 [0,22 ; 1,26];	-5,94 [-13,97 ; 2,08]	0,1949		
		117	9 (7,7)	110	15 (13,6)	0,56 [0,26 ; 1,24]	0,53 [0,22 ; 1,26];	-5,94 [-13,97 ; 2,08]	0,1949		
		>=3	42	9 (21,4)	40	4 (10,0)	2,14 [0,72 ; 6,41]	2,45 [0,69 ; 8,73];	11,43 [-4,08 ; 26,93]	0,2279	
		42	9 (21,4)	40	4 (10,0)	2,14 [0,72 ; 6,41]	2,45 [0,69 ; 8,73];	11,43 [-4,08 ; 26,93]	0,2279		
		42	9 (21,4)	40	4 (10,0)	2,14 [0,72 ; 6,41]	2,45 [0,69 ; 8,73];	11,43 [-4,08 ; 26,93]	0,2279		
		42	9 (21,4)	40	4 (10,0)	2,14 [0,72 ; 6,41]	2,45 [0,69 ; 8,73];	11,43 [-4,08 ; 26,93]	0,2279		
	2	113	11 (9,7)	122	16 (13,1)	0,74 [0,36 ; 1,53]	0,71 [0,32 ; 1,61];	-3,38 [-11,49 ; 4,73]	0,5398		
		113	11 (9,7)	122	16 (13,1)	0,74 [0,36 ; 1,53]	0,71 [0,32 ; 1,61];	-3,38 [-11,49 ; 4,73]	0,5398		
		113	11 (9,7)	122	16 (13,1)	0,74 [0,36 ; 1,53]	0,71 [0,32 ; 1,61];	-3,38 [-11,49 ; 4,73]	0,5398		
		113	11 (9,7)	122	16 (13,1)	0,74 [0,36 ; 1,53]	0,71 [0,32 ; 1,61];	-3,38 [-11,49 ; 4,73]	0,5398		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	16 (9,6)	185	22 (11,9)	0,81 [0,44 ; 1,49]	0,79 [0,40 ; 1,56];	-2,25 [-8,73 ; 4,22]	0,6063	0,9792
		Yes	106	13 (12,3)	87	13 (14,9)	0,82 [0,40 ; 1,68]	0,80 [0,35 ; 1,82];	-2,68 [-12,43 ; 7,07]	0,6734	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	27 (11,0)	250	30 (12,0)	0,92 [0,56 ; 1,50]	0,91 [0,52 ; 1,58];	-0,98 [-6,60 ; 4,64]	0,7792	0,2112
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	5 (22,7)	0,33 [0,07 ; 1,52]	0,27 [0,05 ; 1,57];	-15,32 [-35,43 ; 4,79]	0,2192	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	57 (32,4)	156	42 (26,9)	1,20 [0,86 ; 1,68]	1,30 [0,81 ; 2,09];	5,46 [-4,35 ; 15,27]	0,2827	0,6838
	>= 38 years	96	21 (21,9)	116	24 (20,7)	1,06 [0,63 ; 1,78]	1,07 [0,55 ; 2,08];	1,19 [-9,89 ; 12,26]	0,8671	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	62 (28,4)	206	50 (24,3)	1,17 [0,85 ; 1,61]	1,24 [0,80 ; 1,91];	4,17 [-4,21 ; 12,54]	0,3781	0,9027
	>3.5	54	16 (29,6)	66	16 (24,2)	1,22 [0,68 ; 2,21]	1,32 [0,58 ; 2,96];	5,39 [-10,59 ; 21,36]	0,5391	
Gender	Female	178	50 (28,1)	176	41 (23,3)	1,21 [0,84 ; 1,72]	1,29 [0,80 ; 2,08];	4,79 [-4,29 ; 13,88]	0,3315	0,8592
	Male	94	28 (29,8)	96	25 (26,0)	1,14 [0,72 ; 1,81]	1,20 [0,64 ; 2,27];	3,75 [-9,00 ; 16,49]	0,6286	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	42 (29,8)	135	34 (25,2)	1,18 [0,80 ; 1,74]	1,26 [0,74 ; 2,14];	4,60 [-5,91 ; 15,12]	0,4206	0,8788
	0	131	36 (27,5)	135	30 (22,2)	1,24 [0,81 ; 1,88]	1,33 [0,76 ; 2,32];	5,26 [-5,12 ; 15,63]	0,3944	
	NA			2	2 (100,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	26 (22,2)	110	22 (20,0)	1,11 [0,67 ; 1,84]	1,14 [0,60 ; 2,17];	2,22 [-8,39 ; 12,83]	0,7461	0,5276
		117	26 (22,2)	110	22 (20,0)	1,11 [0,67 ; 1,84]	1,14 [0,60 ; 2,17];	2,22 [-8,39 ; 12,83]	0,7461	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
prior to study start		117	26 (22,2)	110	22 (20,0)	1,11 [0,67 ; 1,84]	1,14 [0,60 ; 2,17];	2,22 [-8,39 ; 12,83]	0,7461	
		117	26 (22,2)	110	22 (20,0)	1,11 [0,67 ; 1,84]	1,14 [0,60 ; 2,17];	2,22 [-8,39 ; 12,83]	0,7461	
	>=3	42	18 (42,9)	40	12 (30,0)	1,43 [0,79 ; 2,57]	1,75 [0,70 ; 4,35];	12,86 [-7,77 ; 33,49]	0,2581	
		42	18 (42,9)	40	12 (30,0)	1,43 [0,79 ; 2,57]	1,75 [0,70 ; 4,35];	12,86 [-7,77 ; 33,49]	0,2581	
		42	18 (42,9)	40	12 (30,0)	1,43 [0,79 ; 2,57]	1,75 [0,70 ; 4,35];	12,86 [-7,77 ; 33,49]	0,2581	
		42	18 (42,9)	40	12 (30,0)	1,43 [0,79 ; 2,57]	1,75 [0,70 ; 4,35];	12,86 [-7,77 ; 33,49]	0,2581	
	2	113	34 (30,1)	122	32 (26,2)	1,15 [0,76 ; 1,73]	1,21 [0,68 ; 2,14];	3,86 [-7,65 ; 15,37]	0,5623	
		113	34 (30,1)	122	32 (26,2)	1,15 [0,76 ; 1,73]	1,21 [0,68 ; 2,14];	3,86 [-7,65 ; 15,37]	0,5623	
113		34 (30,1)	122	32 (26,2)	1,15 [0,76 ; 1,73]	1,21 [0,68 ; 2,14];	3,86 [-7,65 ; 15,37]	0,5623		
113		34 (30,1)	122	32 (26,2)	1,15 [0,76 ; 1,73]	1,21 [0,68 ; 2,14];	3,86 [-7,65 ; 15,37]	0,5623		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	45 (27,1)	185	45 (24,3)	1,11 [0,78 ; 1,59]	1,16 [0,72 ; 1,87];	2,78 [-6,38 ; 11,95]	0,6245	0,6278
	Yes	106	33 (31,1)	87	21 (24,1)	1,29 [0,81 ; 2,06]	1,42 [0,75 ; 2,70];	6,99 [-5,60 ; 19,59]	0,3344	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	76 (31,0)	250	66 (26,4)	1,18 [0,89 ; 1,55]	1,25 [0,85 ; 1,85];	4,62 [-3,34 ; 12,58]	0,2750	0,9764
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	0 (0,0)	4,11 [0,21 ; 81,33]	4,41 [0,20 ; 96,84];	6,75 [-5,37 ; 18,88]	0,4971	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	15 (8,5)	156	14 (9,0)	0,95 [0,47 ; 1,90]	0,94 [0,44 ; 2,03];	-0,45 [-6,55 ; 5,64]	1,0000	0,8111
	>= 38 years	96	15 (15,6)	116	17 (14,7)	1,07 [0,56 ; 2,02]	1,08 [0,51 ; 2,29];	0,97 [-8,73 ; 10,67]	0,8498	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	22 (10,1)	206	24 (11,7)	0,87 [0,50 ; 1,50]	0,85 [0,46 ; 1,57];	-1,56 [-7,49 ; 4,37]	0,6416	0,3943
	>3.5	54	8 (14,8)	66	7 (10,6)	1,40 [0,54 ; 3,61]	1,47 [0,50 ; 4,34];	4,21 [-7,83 ; 16,25]	0,5829	
Gender	Female	178	23 (12,9)	176	21 (11,9)	1,08 [0,62 ; 1,88]	1,10 [0,58 ; 2,06];	0,99 [-5,88 ; 7,86]	0,8723	0,4515
	Male	94	7 (7,4)	96	10 (10,4)	0,71 [0,28 ; 1,80]	0,69 [0,25 ; 1,90];	-2,97 [-11,06 ; 5,12]	0,6128	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	14 (9,9)	135	16 (11,9)	0,84 [0,43 ; 1,65]	0,82 [0,38 ; 1,75];	-1,92 [-9,28 ; 5,43]	0,7000	0,5757
	0	131	16 (12,2)	135	15 (11,1)	1,10 [0,57 ; 2,13]	1,11 [0,53 ; 2,35];	1,10 [-6,61 ; 8,82]	0,8495	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	9 (7,7)	110	16 (14,5)	0,53 [0,24 ; 1,15]	0,49 [0,21 ; 1,16];	-6,85 [-15,02 ; 1,32]	0,1368	0,0091
		117	9 (7,7)	110	16 (14,5)	0,53 [0,24 ; 1,15]	0,49 [0,21 ; 1,16];	-6,85 [-15,02 ; 1,32]	0,1368	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO					
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action	
prior to study start		117	9 (7,7)	110	16 (14,5)	0,53 [0,24 ; 1,15]	0,49 [0,21 ; 1,16];	-6,85 [-15,02 ; 1,32]	0,1368		
		117	9 (7,7)	110	16 (14,5)	0,53 [0,24 ; 1,15]	0,49 [0,21 ; 1,16];	-6,85 [-15,02 ; 1,32]	0,1368		
	>=3	42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072		
		42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072		
		42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072		
		42	10 (23,8)	40	1 (2,5)	9,52 [1,28 ; 71,04]	12,19 [1,48 ; 100,34];	21,31 [7,55 ; 35,07]	0,0072		
	2	113	11 (9,7)	122	14 (11,5)	0,85 [0,40 ; 1,79]	0,83 [0,36 ; 1,92];	-1,74 [-9,61 ; 6,12]	0,6792		
		113	11 (9,7)	122	14 (11,5)	0,85 [0,40 ; 1,79]	0,83 [0,36 ; 1,92];	-1,74 [-9,61 ; 6,12]	0,6792		
		113	11 (9,7)	122	14 (11,5)	0,85 [0,40 ; 1,79]	0,83 [0,36 ; 1,92];	-1,74 [-9,61 ; 6,12]	0,6792		
		113	11 (9,7)	122	14 (11,5)	0,85 [0,40 ; 1,79]	0,83 [0,36 ; 1,92];	-1,74 [-9,61 ; 6,12]	0,6792		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	14 (8,4)	185	20 (10,8)	0,78 [0,41 ; 1,49]	0,76 [0,37 ; 1,56];	-2,38 [-8,53 ; 3,78]	0,4757	0,3897
		Yes	106	16 (15,1)	87	11 (12,6)	1,19 [0,58 ; 2,44]	1,23 [0,54 ; 2,81];	2,45 [-7,31 ; 12,21]	0,6807	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	28 (11,4)	250	28 (11,2)	1,02 [0,62 ; 1,67]	1,02 [0,59 ; 1,78];	0,23 [-5,35 ; 5,81]	1,0000	0,4866
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	3 (13,6)	0,54 [0,10 ; 2,97]	0,51 [0,08 ; 3,34];	-6,23 [-23,64 ; 11,18]	0,6457	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Dimension* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	38 (21,6)	156	32 (20,5)	1,05 [0,69 ; 1,60]	1,07 [0,63 ; 1,81];	1,08 [-7,70 ; 9,86]	0,8929	0,8528
	>= 38 years	96	15 (15,6)	116	16 (13,8)	1,13 [0,59 ; 2,17]	1,16 [0,54 ; 2,48];	1,83 [-7,77 ; 11,43]	0,8455	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	45 (20,6)	206	33 (16,0)	1,29 [0,86 ; 1,94]	1,36 [0,83 ; 2,24];	4,62 [-2,72 ; 11,97]	0,2592	0,1306
	>3.5	54	8 (14,8)	66	15 (22,7)	0,65 [0,30 ; 1,42]	0,59 [0,23 ; 1,52];	-7,91 [-21,77 ; 5,94]	0,3529	
Gender	Female	178	35 (19,7)	176	32 (18,2)	1,08 [0,70 ; 1,67]	1,10 [0,65 ; 1,88];	1,48 [-6,68 ; 9,64]	0,7866	0,8745
	Male	94	18 (19,1)	96	16 (16,7)	1,15 [0,62 ; 2,12]	1,18 [0,56 ; 2,49];	2,48 [-8,42 ; 13,38]	0,7074	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	28 (19,9)	135	27 (20,0)	0,99 [0,62 ; 1,59]	0,99 [0,55 ; 1,79];	-0,14 [-9,57 ; 9,29]	1,0000	0,4776
	0	131	25 (19,1)	135	20 (14,8)	1,29 [0,75 ; 2,20]	1,36 [0,71 ; 2,58];	4,27 [-4,74 ; 13,28]	0,4143	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	21 (17,9)	110	15 (13,6)	1,32 [0,72 ; 2,42]	1,39 [0,67 ; 2,85];	4,31 [-5,15 ; 13,77]	0,4676	0,5957
		117	21 (17,9)	110	15 (13,6)	1,32 [0,72 ; 2,42]	1,39 [0,67 ; 2,85];	4,31 [-5,15 ; 13,77]	0,4676	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	21 (17,9)	110	15 (13,6)	1,32 [0,72 ; 2,42]	1,39 [0,67 ; 2,85];	4,31 [-5,15 ; 13,77]	0,4676	
		117	21 (17,9)	110	15 (13,6)	1,32 [0,72 ; 2,42]	1,39 [0,67 ; 2,85];	4,31 [-5,15 ; 13,77]	0,4676	
	>=3	42	13 (31,0)	40	12 (30,0)	1,03 [0,54 ; 1,98]	1,05 [0,41 ; 2,68];	0,95 [-18,98 ; 20,88]	1,0000	
		42	13 (31,0)	40	12 (30,0)	1,03 [0,54 ; 1,98]	1,05 [0,41 ; 2,68];	0,95 [-18,98 ; 20,88]	1,0000	
		42	13 (31,0)	40	12 (30,0)	1,03 [0,54 ; 1,98]	1,05 [0,41 ; 2,68];	0,95 [-18,98 ; 20,88]	1,0000	
		42	13 (31,0)	40	12 (30,0)	1,03 [0,54 ; 1,98]	1,05 [0,41 ; 2,68];	0,95 [-18,98 ; 20,88]	1,0000	
	2	113	19 (16,8)	122	21 (17,2)	0,98 [0,55 ; 1,72]	0,97 [0,49 ; 1,92];	-0,40 [-10,01 ; 9,21]	1,0000	
		113	19 (16,8)	122	21 (17,2)	0,98 [0,55 ; 1,72]	0,97 [0,49 ; 1,92];	-0,40 [-10,01 ; 9,21]	1,0000	
113		19 (16,8)	122	21 (17,2)	0,98 [0,55 ; 1,72]	0,97 [0,49 ; 1,92];	-0,40 [-10,01 ; 9,21]	1,0000		
113		19 (16,8)	122	21 (17,2)	0,98 [0,55 ; 1,72]	0,97 [0,49 ; 1,92];	-0,40 [-10,01 ; 9,21]	1,0000		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	31 (18,7)	185	34 (18,4)	1,02 [0,65 ; 1,58]	1,02 [0,59 ; 1,75];	0,30 [-7,85 ; 8,44]	1,0000	0,5346
	Yes	106	22 (20,8)	87	14 (16,1)	1,29 [0,70 ; 2,37]	1,37 [0,65 ; 2,86];	4,66 [-6,26 ; 15,58]	0,4607	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	51 (20,8)	250	47 (18,8)	1,11 [0,78 ; 1,58]	1,14 [0,73 ; 1,77];	2,02 [-5,01 ; 9,04]	0,6520	0,7493
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	1 (4,5)	1,63 [0,16 ; 16,81]	1,68 [0,14 ; 19,85];	2,86 [-10,30 ; 16,03]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt *FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	13 (7,4)	156	11 (7,1)	1,05 [0,48 ; 2,27]	1,05 [0,46 ; 2,42];	0,34 [-5,24 ; 5,91]	1,0000	0,6874
	>= 38 years	96	15 (15,6)	116	14 (12,1)	1,29 [0,66 ; 2,55]	1,35 [0,62 ; 2,96];	3,56 [-5,82 ; 12,93]	0,5479	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	21 (9,6)	206	19 (9,2)	1,04 [0,58 ; 1,89]	1,05 [0,55 ; 2,01];	0,41 [-5,15 ; 5,97]	1,0000	0,6087
	>3.5	54	7 (13,0)	66	6 (9,1)	1,43 [0,51 ; 3,99]	1,49 [0,47 ; 4,73];	3,87 [-7,46 ; 15,20]	0,5630	
Gender	Female	178	21 (11,8)	176	16 (9,1)	1,30 [0,70 ; 2,40]	1,34 [0,67 ; 2,66];	2,71 [-3,66 ; 9,07]	0,4878	0,3962
	Male	94	7 (7,4)	96	9 (9,4)	0,79 [0,31 ; 2,05]	0,78 [0,28 ; 2,18];	-1,93 [-9,81 ; 5,96]	0,7950	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	12 (8,5)	135	12 (8,9)	0,96 [0,45 ; 2,06]	0,95 [0,41 ; 2,20];	-0,38 [-7,03 ; 6,27]	1,0000	0,5944
	0	131	16 (12,2)	135	13 (9,6)	1,27 [0,64 ; 2,53]	1,31 [0,60 ; 2,83];	2,58 [-4,91 ; 10,08]	0,5580	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	9 (7,7)	110	13 (11,8)	0,65 [0,29 ; 1,46]	0,62 [0,25 ; 1,52];	-4,13 [-11,85 ; 3,60]	0,3708	0,0213
		117	9 (7,7)	110	13 (11,8)	0,65 [0,29 ; 1,46]	0,62 [0,25 ; 1,52];	-4,13 [-11,85 ; 3,60]	0,3708	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	9 (7,7)	110	13 (11,8)	0,65 [0,29 ; 1,46]	0,62 [0,25 ; 1,52];	-4,13 [-11,85 ; 3,60]	0,3708		
		117	9 (7,7)	110	13 (11,8)	0,65 [0,29 ; 1,46]	0,62 [0,25 ; 1,52];	-4,13 [-11,85 ; 3,60]	0,3708		
	>=3	42	9 (21,4)	40	1 (2,5)	8,57 [1,14 ; 64,62]	10,64 [1,28 ; 88,38];	18,93 [5,61 ; 32,25]	0,0148		
		42	9 (21,4)	40	1 (2,5)	8,57 [1,14 ; 64,62]	10,64 [1,28 ; 88,38];	18,93 [5,61 ; 32,25]	0,0148		
		42	9 (21,4)	40	1 (2,5)	8,57 [1,14 ; 64,62]	10,64 [1,28 ; 88,38];	18,93 [5,61 ; 32,25]	0,0148		
		42	9 (21,4)	40	1 (2,5)	8,57 [1,14 ; 64,62]	10,64 [1,28 ; 88,38];	18,93 [5,61 ; 32,25]	0,0148		
	2	113	10 (8,8)	122	11 (9,0)	0,98 [0,43 ; 2,22]	0,98 [0,40 ; 2,40];	-0,17 [-7,46 ; 7,13]	1,0000		
		113	10 (8,8)	122	11 (9,0)	0,98 [0,43 ; 2,22]	0,98 [0,40 ; 2,40];	-0,17 [-7,46 ; 7,13]	1,0000		
		113	10 (8,8)	122	11 (9,0)	0,98 [0,43 ; 2,22]	0,98 [0,40 ; 2,40];	-0,17 [-7,46 ; 7,13]	1,0000		
		113	10 (8,8)	122	11 (9,0)	0,98 [0,43 ; 2,22]	0,98 [0,40 ; 2,40];	-0,17 [-7,46 ; 7,13]	1,0000		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	14 (8,4)	185	16 (8,6)	0,98 [0,49 ; 1,94]	0,97 [0,46 ; 2,06];	-0,21 [-6,07 ; 5,64]	1,0000	0,6147
		Yes	106	14 (13,2)	87	9 (10,3)	1,28 [0,58 ; 2,81]	1,32 [0,54 ; 3,21];	2,86 [-6,22 ; 11,95]	0,6569	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patien ts with event n (%)	N	Patien ts with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	26 (10,6)	250	21 (8,4)	1,26 [0,73 ; 2,18]	1,29 [0,71 ; 2,37];	2,21 [-2,95 ; 7,38]	0,4450	0,1921
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	4 (18,2)	0,41 [0,08 ; 2,02]	0,36 [0,06 ; 2,18];	-10,77 [- 29,68 ; 8,13]	0,3880	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	41 (23,3)	156	33 (21,2)	1,10 [0,73 ; 1,65]	1,13 [0,67 ; 1,90];	2,14 [-6,81 ; 11,09]	0,6926	0,6885
	>= 38 years	96	16 (16,7)	116	15 (12,9)	1,29 [0,67 ; 2,47]	1,35 [0,63 ; 2,89];	3,74 [-5,90 ; 13,37]	0,5586	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	48 (22,0)	206	35 (17,0)	1,30 [0,88 ; 1,92]	1,38 [0,85 ; 2,24];	5,03 [-2,49 ; 12,55]	0,2211	0,3357
	>3.5	54	9 (16,7)	66	13 (19,7)	0,85 [0,39 ; 1,83]	0,82 [0,32 ; 2,08];	-3,03 [-16,85 ; 10,79]	0,8134	
Gender	Female	178	36 (20,2)	176	31 (17,6)	1,15 [0,74 ; 1,77]	1,19 [0,70 ; 2,02];	2,61 [-5,54 ; 10,77]	0,5880	0,7980
	Male	94	21 (22,3)	96	17 (17,7)	1,26 [0,71 ; 2,24]	1,34 [0,65 ; 2,73];	4,63 [-6,74 ; 16,00]	0,4710	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	32 (22,7)	135	25 (18,5)	1,23 [0,77 ; 1,95]	1,29 [0,72 ; 2,32];	4,18 [-5,35 ; 13,70]	0,4576	0,9977
	0	131	25 (19,1)	135	21 (15,6)	1,23 [0,72 ; 2,08]	1,28 [0,68 ; 2,42];	3,53 [-5,56 ; 12,62]	0,5174	
	NA			2	2 (100,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	22 (18,8)	110	14 (12,7)	1,48 [0,80 ; 2,74]	1,59 [0,77 ; 3,29];	6,08 [-3,35 ; 15,51]	0,2754	0,5628
		117	22 (18,8)	110	14 (12,7)	1,48 [0,80 ; 2,74]	1,59 [0,77 ; 3,29];	6,08 [-3,35 ; 15,51]	0,2754	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	22 (18,8)	110	14 (12,7)	1,48 [0,80 ; 2,74]	1,59 [0,77 ; 3,29];	6,08 [-3,35 ; 15,51]	0,2754	
		117	22 (18,8)	110	14 (12,7)	1,48 [0,80 ; 2,74]	1,59 [0,77 ; 3,29];	6,08 [-3,35 ; 15,51]	0,2754	
	>=3	42	13 (31,0)	40	11 (27,5)	1,13 [0,57 ; 2,21]	1,18 [0,46 ; 3,07];	3,45 [-16,22 ; 23,12]	0,8105	
		42	13 (31,0)	40	11 (27,5)	1,13 [0,57 ; 2,21]	1,18 [0,46 ; 3,07];	3,45 [-16,22 ; 23,12]	0,8105	
		42	13 (31,0)	40	11 (27,5)	1,13 [0,57 ; 2,21]	1,18 [0,46 ; 3,07];	3,45 [-16,22 ; 23,12]	0,8105	
		42	13 (31,0)	40	11 (27,5)	1,13 [0,57 ; 2,21]	1,18 [0,46 ; 3,07];	3,45 [-16,22 ; 23,12]	0,8105	
	2	113	22 (19,5)	122	23 (18,9)	1,03 [0,61 ; 1,75]	1,04 [0,54 ; 1,99];	0,62 [-9,46 ; 10,69]	1,0000	
		113	22 (19,5)	122	23 (18,9)	1,03 [0,61 ; 1,75]	1,04 [0,54 ; 1,99];	0,62 [-9,46 ; 10,69]	1,0000	
113		22 (19,5)	122	23 (18,9)	1,03 [0,61 ; 1,75]	1,04 [0,54 ; 1,99];	0,62 [-9,46 ; 10,69]	1,0000		
113		22 (19,5)	122	23 (18,9)	1,03 [0,61 ; 1,75]	1,04 [0,54 ; 1,99];	0,62 [-9,46 ; 10,69]	1,0000		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	35 (21,1)	185	32 (17,3)	1,22 [0,79 ; 1,88]	1,28 [0,75 ; 2,18];	3,79 [-4,47 ; 12,05]	0,4151	0,8348
	Yes	106	22 (20,8)	87	16 (18,4)	1,13 [0,63 ; 2,01]	1,16 [0,57 ; 2,38];	2,36 [-8,86 ; 13,58]	0,7192	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	54 (22,0)	250	47 (18,8)	1,17 [0,83 ; 1,66]	1,22 [0,79 ; 1,89];	3,24 [-3,86 ; 10,34]	0,3751	0,5183
	USA and Western Europe	27	3 (11,1)	22	1 (4,5)	2,44 [0,27 ; 21,89]	2,62 [0,25 ; 27,19];	6,57 [-8,14 ; 21,27]	0,6173	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Endpunkt: SDMT (Responderanalyse)

Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt SDMT (Responderanalyse) – Verschlechterung im SDMT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-249: Ergebnisse für den Endpunkt SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung im SDMT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	11 (7,3)	146	18 (12,3)	0,59 [0,29 ; 1,22]	0,56 [0,26 ; 1,24];	-5,00 [-11,77 ; 1,78]	0,1732	0,1800
	>= 38 years	121	5 (4,1)	128	3 (2,3)	1,76 [0,43 ; 7,22]	1,80 [0,42 ; 7,68];	1,79 [-2,62 ; 6,20]	0,4901	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	13 (6,5)	208	16 (7,7)	0,84 [0,42 ; 1,71]	0,83 [0,39 ; 1,78];	-1,19 [-6,17 ; 3,79]	0,7023	0,6033
	>3.5	71	3 (4,2)	66	5 (7,6)	0,56 [0,14 ; 2,24]	0,54 [0,12 ; 2,35];	-3,35 [-11,27 ; 4,56]	0,4814	
Gender	Female	166	9 (5,4)	179	12 (6,7)	0,81 [0,35 ; 1,87]	0,80 [0,33 ; 1,95];	-1,28 [-6,31 ; 3,75]	0,6586	0,8301
	Male	105	7 (6,7)	95	9 (9,5)	0,70 [0,27 ; 1,82]	0,68 [0,24 ; 1,91];	-2,81 [-10,39 ; 4,77]	0,6033	
Number of baseline Gd-	>=1	117	9 (7,7)	116	11 (9,5)	0,81 [0,35 ; 1,88]	0,80 [0,32 ; 2,00];	-1,79 [-8,98 ; 5,40]	0,6483	0,8431

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
enhancing lesions	0	153	7 (4,6)	156	10 (6,4)	0,71 [0,28 ; 1,83]	0,70 [0,26 ; 1,89];	-1,84 [-6,91 ; 3,24]	0,6194	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	107	5 (4,7)	91	7 (7,7)	0,61 [0,20 ; 1,85]	0,59 [0,18 ; 1,92];	-3,02 [-9,80 ; 3,76]	0,3905	0,8752
		107	5 (4,7)	91	7 (7,7)	0,61 [0,20 ; 1,85]	0,59 [0,18 ; 1,92];	-3,02 [-9,80 ; 3,76]	0,3905	
		107	5 (4,7)	91	7 (7,7)	0,61 [0,20 ; 1,85]	0,59 [0,18 ; 1,92];	-3,02 [-9,80 ; 3,76]	0,3905	
		107	5 (4,7)	91	7 (7,7)	0,61 [0,20 ; 1,85]	0,59 [0,18 ; 1,92];	-3,02 [-9,80 ; 3,76]	0,3905	
	>=3	42	4 (9,5)	58	8 (13,8)	0,69 [0,22 ; 2,14]	0,66 [0,18 ; 2,35];	-4,27 [-16,82 ; 8,28]	0,7565	
		42	4 (9,5)	58	8 (13,8)	0,69 [0,22 ; 2,14]	0,66 [0,18 ; 2,35];	-4,27 [-16,82 ; 8,28]	0,7565	
		42	4 (9,5)	58	8 (13,8)	0,69 [0,22 ; 2,14]	0,66 [0,18 ; 2,35];	-4,27 [-16,82 ; 8,28]	0,7565	
		42	4 (9,5)	58	8 (13,8)	0,69 [0,22 ; 2,14]	0,66 [0,18 ; 2,35];	-4,27 [-16,82 ; 8,28]	0,7565	
	2	122	7 (5,7)	125	6 (4,8)	1,20 [0,41 ; 3,46]	1,21 [0,39 ; 3,70];	0,94 [-4,64 ; 6,51]	0,7827	
		122	7 (5,7)	125	6 (4,8)	1,20 [0,41 ; 3,46]	1,21 [0,39 ; 3,70];	0,94 [-4,64 ; 6,51]	0,7827	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
		122	7 (5,7)	125	6 (4,8)	1,20 [0,41 ; 3,46]	1,21 [0,39 ; 3,70];	0,94 [-4,64 ; 6,51]	0,7827	
		122	7 (5,7)	125	6 (4,8)	1,20 [0,41 ; 3,46]	1,21 [0,39 ; 3,70];	0,94 [-4,64 ; 6,51]	0,7827	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	0 (0,0)	3,38 [0,16 ; 71,67]	3,92 [0,14 ; 112,90];	13,19 [-17,72 ; 44,11]	0,4667	0,9848
	White	264	15 (5,7)	266	21 (7,9)	0,72 [0,38 ; 1,37]	0,70 [0,35 ; 1,40];	-2,21 [-6,49 ; 2,06]	0,3885	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	9 (5,0)	192	17 (8,9)	0,57 [0,26 ; 1,24]	0,54 [0,24 ; 1,26];	-3,83 [-8,96 ; 1,31]	0,1604	0,1669
	Yes	92	7 (7,6)	82	4 (4,9)	1,56 [0,47 ; 5,14]	1,61 [0,45 ; 5,70];	2,73 [-4,42 ; 9,88]	0,5433	
Region	Eastern Europe	245	12 (4,9)	243	20 (8,2)	0,60 [0,30 ; 1,19]	0,57 [0,27 ; 1,20];	-3,33 [-7,72 ; 1,05]	0,1475	0,0700
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	1 (3,2)	4,77 [0,57 ; 40,07]	5,45 [0,57 ; 52,24];	12,16 [-3,04 ; 27,36]	0,1670	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-250: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verschlechterung im SDMT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung im SDMT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	12 (6,8)	156	17 (10,9)	0,63 [0,31 ; 1,27]	0,60 [0,28 ; 1,30];	-4,08 [-10,23 ; 2,07]	0,2427	0,4930
	>= 38 years	96	5 (5,2)	116	6 (5,2)	1,01 [0,32 ; 3,20]	1,01 [0,30 ; 3,41];	0,04 [-5,96 ; 6,04]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	16 (7,3)	206	17 (8,3)	0,89 [0,46 ; 1,71]	0,88 [0,43 ; 1,79];	-0,91 [-6,02 ; 4,20]	0,8564	0,1887
	>3.5	54	1 (1,9)	66	6 (9,1)	0,20 [0,03 ; 1,64]	0,19 [0,02 ; 1,62];	-7,24 [-15,05 ; 0,57]	0,1272	
Gender	Female	178	9 (5,1)	176	18 (10,2)	0,49 [0,23 ; 1,07]	0,47 [0,20 ; 1,07];	-5,17 [-10,68 ; 0,34]	0,0740	0,0794
	Male	94	8 (8,5)	96	5 (5,2)	1,63 [0,55 ; 4,81]	1,69 [0,53 ; 5,38];	3,30 [-3,88 ; 10,48]	0,4035	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	8 (5,7)	135	17 (12,6)	0,45 [0,20 ; 1,01]	0,42 [0,17 ; 1,00];	-6,92 [-13,69 ; -0,14]	0,0584	0,0392
	0	131	9 (6,9)	135	5 (3,7)	1,85 [0,64 ; 5,39]	1,92 [0,63 ; 5,88];	3,17 [-2,21 ; 8,54]	0,2826	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	8 (6,8)	110	9 (8,2)	0,84 [0,33 ; 2,09]	0,82 [0,31 ; 2,22];	-1,34 [-8,21 ; 5,52]	0,8029	0,2949
		117	8 (6,8)	110	9 (8,2)	0,84 [0,33 ; 2,09]	0,82 [0,31 ; 2,22];	-1,34 [-8,21 ; 5,52]	0,8029	
		117	8 (6,8)	110	9 (8,2)	0,84 [0,33 ; 2,09]	0,82 [0,31 ; 2,22];	-1,34 [-8,21 ; 5,52]	0,8029	
		117	8 (6,8)	110	9 (8,2)	0,84 [0,33 ; 2,09]	0,82 [0,31 ; 2,22];	-1,34 [-8,21 ; 5,52]	0,8029	
	>=3	42	1 (2,4)	40	4 (10,0)	0,24 [0,03 ; 2,04]	0,22 [0,02 ; 2,05];	-7,62 [-18,00 ; 2,76]	0,1960	
		42	1 (2,4)	40	4 (10,0)	0,24 [0,03 ; 2,04]	0,22 [0,02 ; 2,05];	-7,62 [-18,00 ; 2,76]	0,1960	
		42	1 (2,4)	40	4 (10,0)	0,24 [0,03 ; 2,04]	0,22 [0,02 ; 2,05];	-7,62 [-18,00 ; 2,76]	0,1960	
		42	1 (2,4)	40	4 (10,0)	0,24 [0,03 ; 2,04]	0,22 [0,02 ; 2,05];	-7,62 [-18,00 ; 2,76]	0,1960	
	2	113	8 (7,1)	122	10 (8,2)	0,86 [0,35 ; 2,11]	0,85 [0,32 ; 2,24];	-1,12 [-7,90 ; 5,67]	0,8097	
		113	8 (7,1)	122	10 (8,2)	0,86 [0,35 ; 2,11]	0,85 [0,32 ; 2,24];	-1,12 [-7,90 ; 5,67]	0,8097	
		113	8 (7,1)	122	10 (8,2)	0,86 [0,35 ; 2,11]	0,85 [0,32 ; 2,24];	-1,12 [-7,90 ; 5,67]	0,8097	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
		113	8 (7,1)	122	10 (8,2)	0,86 [0,35 ; 2,11]	0,85 [0,32 ; 2,24]	-1,12 [-7,90 ; 5,67]	0,8097	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	8 (4,8)	185	18 (9,7)	0,50 [0,22 ; 1,11]	0,47 [0,20 ; 1,11]	-4,91 [-10,28 ; 0,46]	0,1022	0,1087
	Yes	106	9 (8,5)	87	5 (5,7)	1,48 [0,51 ; 4,25]	1,52 [0,49 ; 4,72]	2,74 [-4,47 ; 9,96]	0,5815	
Region	Eastern Europe	245	14 (5,7)	250	22 (8,8)	0,65 [0,34 ; 1,24]	0,63 [0,31 ; 1,26]	-3,09 [-7,64 ; 1,47]	0,2262	0,2578
	USA and Western Europe	27	3 (11,1)	22	1 (4,5)	2,44 [0,27 ; 21,89]	2,62 [0,25 ; 27,19]	6,57 [-8,14 ; 21,27]	0,6173	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Endpunkt: MSQoL-54 (Responderanalyse)

Tabelle 4-252: Ergebnisse für den Endpunkt MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im PHCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	3 (2,0)	146	11 (7,5)	0,27 [0,08 ; 0,93]	0,25 [0,07 ; 0,92];	-5,53 [-10,37 ; -0,70]	0,0292	0,1269
	>= 38 years	121	7 (5,8)	128	8 (6,2)	0,93 [0,35 ; 2,47]	0,92 [0,32 ; 2,62];	-0,46 [-6,37 ; 5,44]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	6 (3,0)	208	15 (7,2)	0,42 [0,16 ; 1,05]	0,40 [0,15 ; 1,05];	-4,21 [-8,45 ; 0,02]	0,0719	0,3368
	>3.5	71	4 (5,6)	66	4 (6,1)	0,93 [0,24 ; 3,57]	0,93 [0,22 ; 3,86];	-0,43 [-8,29 ; 7,44]	1,0000	
Gender	Female	166	7 (4,2)	179	9 (5,0)	0,84 [0,32 ; 2,20]	0,83 [0,30 ; 2,29];	-0,81 [-5,24 ; 3,62]	0,8013	0,1656
	Male	105	3 (2,9)	95	10 (10,5)	0,27 [0,08 ; 0,96]	0,25 [0,07 ; 0,94];	-7,67 [-14,61 ; -0,72]	0,0418	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	3 (2,6)	116	8 (6,9)	0,37 [0,10 ; 1,37]	0,36 [0,09 ; 1,37];	-4,33 [-9,76 ; 1,10]	0,1356	0,4956
	0	153	7 (4,6)	156	11 (7,1)	0,65 [0,26 ; 1,63]	0,63 [0,24 ; 1,68];	-2,48 [-7,68 ; 2,73]	0,4676	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses	<=1	107	4 (3,7)	91	7 (7,7)	0,49 [0,15 ; 1,61]	0,47 [0,13 ; 1,65];	-3,95 [-10,50 ; 2,60]	0,3513	0,7371

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
experienced in the 2 years prior to study start		107	4 (3,7)	91	7 (7,7)	0,49 [0,15 ; 1,61]	0,47 [0,13 ; 1,65];	-3,95 [-10,50 ; 2,60]	0,3513		
		107	4 (3,7)	91	7 (7,7)	0,49 [0,15 ; 1,61]	0,47 [0,13 ; 1,65];	-3,95 [-10,50 ; 2,60]	0,3513		
		107	4 (3,7)	91	7 (7,7)	0,49 [0,15 ; 1,61]	0,47 [0,13 ; 1,65];	-3,95 [-10,50 ; 2,60]	0,3513		
		>=3	42	2 (4,8)	58	4 (6,9)	0,69 [0,13 ; 3,60]	0,68 [0,12 ; 3,87];	-2,13 [-11,30 ; 7,03]	1,0000	
			42	2 (4,8)	58	4 (6,9)	0,69 [0,13 ; 3,60]	0,68 [0,12 ; 3,87];	-2,13 [-11,30 ; 7,03]	1,0000	
			42	2 (4,8)	58	4 (6,9)	0,69 [0,13 ; 3,60]	0,68 [0,12 ; 3,87];	-2,13 [-11,30 ; 7,03]	1,0000	
			42	2 (4,8)	58	4 (6,9)	0,69 [0,13 ; 3,60]	0,68 [0,12 ; 3,87];	-2,13 [-11,30 ; 7,03]	1,0000	
	2		122	4 (3,3)	125	8 (6,4)	0,51 [0,16 ; 1,66]	0,50 [0,15 ; 1,69];	-3,12 [-8,45 ; 2,21]	0,3761	
			122	4 (3,3)	125	8 (6,4)	0,51 [0,16 ; 1,66]	0,50 [0,15 ; 1,69];	-3,12 [-8,45 ; 2,21]	0,3761	
			122	4 (3,3)	125	8 (6,4)	0,51 [0,16 ; 1,66]	0,50 [0,15 ; 1,69];	-3,12 [-8,45 ; 2,21]	0,3761	
			122	4 (3,3)	125	8 (6,4)	0,51 [0,16 ; 1,66]	0,50 [0,15 ; 1,69];	-3,12 [-8,45 ; 2,21]	0,3761	
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9868

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
	White	264	10 (3,8)	266	18 (6,8)	0,56 [0,26 ; 1,19]	0,54 [0,25 ; 1,20];	-2,98 [-6,78 ; 0,82]	0,1732	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	6 (3,4)	192	13 (6,8)	0,50 [0,19 ; 1,27]	0,48 [0,18 ; 1,28];	-3,42 [-7,84 ; 1,01]	0,1611	0,8183
	Yes	92	4 (4,3)	82	6 (7,3)	0,59 [0,17 ; 2,03]	0,58 [0,16 ; 2,12];	-2,97 [-9,98 ; 4,04]	0,5194	
Region	Eastern Europe	245	9 (3,7)	243	16 (6,6)	0,56 [0,25 ; 1,24]	0,54 [0,23 ; 1,25];	-2,91 [-6,82 ; 1,00]	0,1563	0,7775
	USA and Western Europe	26	1 (3,8)	31	3 (9,7)	0,40 [0,04 ; 3,60]	0,37 [0,04 ; 3,82];	-5,83 [-18,60 ; 6,93]	0,6174	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-253: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	40 (26,7)	146	16 (11,0)	2,43 [1,43 ; 4,15]	2,95 [1,57 ; 5,56];	15,71 [7,00 ; 24,41]	0,0006	0,0229
	>= 38 years	121	22 (18,2)	128	23 (18,0)	1,01 [0,60 ; 1,72]	1,01 [0,53 ; 1,94];	0,21 [-9,35 ; 9,78]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	47 (23,5)	208	26 (12,5)	1,88 [1,21 ; 2,91]	2,15 [1,27 ; 3,64];	11,00 [3,60 ; 18,40]	0,0044	0,1683
	>3.5	71	15 (21,1)	66	13 (19,7)	1,07 [0,55 ; 2,08]	1,09 [0,48 ; 2,51];	1,43 [-12,07 ; 14,93]	1,0000	
Gender	Female	166	37 (22,3)	179	26 (14,5)	1,53 [0,97 ; 2,42]	1,69 [0,97 ; 2,94];	7,76 [-0,40 ; 15,93]	0,0704	0,7473
	Male	105	25 (23,8)	95	13 (13,7)	1,74 [0,95 ; 3,20]	1,97 [0,94 ; 4,12];	10,13 [-0,56 ; 20,81]	0,0739	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	30 (25,6)	116	17 (14,7)	1,75 [1,02 ; 2,99]	2,01 [1,04 ; 3,89];	10,99 [0,79 ; 21,18]	0,0495	0,6586
	0	153	32 (20,9)	156	22 (14,1)	1,48 [0,90 ; 2,43]	1,61 [0,89 ; 2,92];	6,81 [-1,63 ; 15,26]	0,1346	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	21 (19,6)	91	10 (11,0)	1,79 [0,89 ; 3,59]	1,98 [0,88 ; 4,45];	8,64 [-1,26 ; 18,53]	0,1173	0,8766
		107	21 (19,6)	91	10 (11,0)	1,79 [0,89 ; 3,59]	1,98 [0,88 ; 4,45];	8,64 [-1,26 ; 18,53]	0,1173	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	21 (19,6)	91	10 (11,0)	1,79 [0,89 ; 3,59]	1,98 [0,88 ; 4,45];	8,64 [-1,26 ; 18,53]	0,1173	
		107	21 (19,6)	91	10 (11,0)	1,79 [0,89 ; 3,59]	1,98 [0,88 ; 4,45];	8,64 [-1,26 ; 18,53]	0,1173	
	>=3	42	14 (33,3)	58	10 (17,2)	1,93 [0,95 ; 3,92]	2,40 [0,94 ; 6,12];	16,09 [-1,16 ; 33,35]	0,0957	
		42	14 (33,3)	58	10 (17,2)	1,93 [0,95 ; 3,92]	2,40 [0,94 ; 6,12];	16,09 [-1,16 ; 33,35]	0,0957	
		42	14 (33,3)	58	10 (17,2)	1,93 [0,95 ; 3,92]	2,40 [0,94 ; 6,12];	16,09 [-1,16 ; 33,35]	0,0957	
		42	14 (33,3)	58	10 (17,2)	1,93 [0,95 ; 3,92]	2,40 [0,94 ; 6,12];	16,09 [-1,16 ; 33,35]	0,0957	
	2	122	27 (22,1)	125	19 (15,2)	1,46 [0,86 ; 2,48]	1,59 [0,83 ; 3,03];	6,93 [-2,76 ; 16,62]	0,1918	
		122	27 (22,1)	125	19 (15,2)	1,46 [0,86 ; 2,48]	1,59 [0,83 ; 3,03];	6,93 [-2,76 ; 16,62]	0,1918	
122		27 (22,1)	125	19 (15,2)	1,46 [0,86 ; 2,48]	1,59 [0,83 ; 3,03];	6,93 [-2,76 ; 16,62]	0,1918		
122		27 (22,1)	125	19 (15,2)	1,46 [0,86 ; 2,48]	1,59 [0,83 ; 3,03];	6,93 [-2,76 ; 16,62]	0,1918		
Race	Other	7	1 (14,3)	8	2 (25,0)	0,57 [0,06 ; 5,03]	0,50 [0,04 ; 7,10];	-10,71 [- 50,37 ; 28,94]	1,0000	0,3455
	White	264	61 (23,1)	266	37 (13,9)	1,66 [1,15 ; 2,41]	1,86 [1,19 ; 2,92];	9,20 [2,63 ; 15,76]	0,0072	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	43 (24,0)	192	26 (13,5)	1,77 [1,14 ; 2,76]	2,02 [1,18 ; 3,45];	10,48 [2,57 ; 18,39]	0,0111	0,4384
	Yes	92	19 (20,7)	82	13 (15,9)	1,30 [0,69 ; 2,47]	1,38 [0,63 ; 3,01];	4,80 [-6,64 ; 16,24]	0,4399	
Region	Eastern Europe	245	57 (23,3)	243	36 (14,8)	1,57 [1,08 ; 2,29]	1,74 [1,10 ; 2,77];	8,45 [1,53 ; 15,37]	0,0209	0,7402
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	3 (9,7)	1,99 [0,52 ; 7,54]	2,22 [0,48 ; 10,36];	9,55 [-8,83 ; 27,93]	0,4480	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-254: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im MHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	8 (5,3)	146	15 (10,3)	0,52 [0,23 ; 1,19]	0,49 [0,20 ; 1,20];	-4,94 [-11,04 ; 1,16]	0,1313	0,5240
	>= 38 years	121	8 (6,6)	128	11 (8,6)	0,77 [0,32 ; 1,85]	0,75 [0,29 ; 1,94];	-1,98 [-8,55 ; 4,59]	0,6369	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	13 (6,5)	208	21 (10,1)	0,64 [0,33 ; 1,25]	0,62 [0,30 ; 1,27];	-3,60 [-8,93 ; 1,74]	0,2126	0,8558
	>3.5	71	3 (4,2)	66	5 (7,6)	0,56 [0,14 ; 2,24]	0,54 [0,12 ; 2,35];	-3,35 [-11,27 ; 4,56]	0,4814	
Gender	Female	166	12 (7,2)	179	19 (10,6)	0,68 [0,34 ; 1,36]	0,66 [0,31 ; 1,40];	-3,39 [-9,38 ; 2,60]	0,3467	0,6971
	Male	105	4 (3,8)	95	7 (7,4)	0,52 [0,16 ; 1,71]	0,50 [0,14 ; 1,76];	-3,56 [-9,96 ; 2,84]	0,3563	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	6 (5,1)	116	10 (8,6)	0,59 [0,22 ; 1,58]	0,57 [0,20 ; 1,63];	-3,49 [-9,98 ; 2,99]	0,3139	0,9547
	0	153	9 (5,9)	156	16 (10,3)	0,57 [0,26 ; 1,26]	0,55 [0,23 ; 1,28];	-4,37 [-10,42 ; 1,67]	0,2106	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	6 (5,6)	91	7 (7,7)	0,73 [0,25 ; 2,09]	0,71 [0,23 ; 2,20];	-2,08 [-9,08 ; 4,91]	0,5785	0,2218
		107	6 (5,6)	91	7 (7,7)	0,73 [0,25 ; 2,09]	0,71 [0,23 ; 2,20];	-2,08 [-9,08 ; 4,91]	0,5785	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	6 (5,6)	91	7 (7,7)	0,73 [0,25 ; 2,09]	0,71 [0,23 ; 2,20];	-2,08 [-9,08 ; 4,91]	0,5785		
		107	6 (5,6)	91	7 (7,7)	0,73 [0,25 ; 2,09]	0,71 [0,23 ; 2,20];	-2,08 [-9,08 ; 4,91]	0,5785		
		>=3	42	1 (2,4)	58	8 (13,8)	0,17 [0,02 ; 1,33]	0,15 [0,02 ; 1,27];	-11,41 [- 21,41 ; -1,41]	0,0752	
		42	1 (2,4)	58	8 (13,8)	0,17 [0,02 ; 1,33]	0,15 [0,02 ; 1,27];	-11,41 [- 21,41 ; -1,41]	0,0752		
		42	1 (2,4)	58	8 (13,8)	0,17 [0,02 ; 1,33]	0,15 [0,02 ; 1,27];	-11,41 [- 21,41 ; -1,41]	0,0752		
		42	1 (2,4)	58	8 (13,8)	0,17 [0,02 ; 1,33]	0,15 [0,02 ; 1,27];	-11,41 [- 21,41 ; -1,41]	0,0752		
	2	122	9 (7,4)	125	11 (8,8)	0,84 [0,36 ; 1,95]	0,83 [0,33 ; 2,07];	-1,42 [-8,22 ; 5,37]	0,8165		
		122	9 (7,4)	125	11 (8,8)	0,84 [0,36 ; 1,95]	0,83 [0,33 ; 2,07];	-1,42 [-8,22 ; 5,37]	0,8165		
		122	9 (7,4)	125	11 (8,8)	0,84 [0,36 ; 1,95]	0,83 [0,33 ; 2,07];	-1,42 [-8,22 ; 5,37]	0,8165		
		122	9 (7,4)	125	11 (8,8)	0,84 [0,36 ; 1,95]	0,83 [0,33 ; 2,07];	-1,42 [-8,22 ; 5,37]	0,8165		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9866
		White	264	16 (6,1)	266	25 (9,4)	0,64 [0,35 ; 1,18]	0,62 [0,32 ; 1,19];	-3,34 [-7,87 ; 1,20]	0,1930	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	11 (6,1)	192	19 (9,9)	0,62 [0,30 ; 1,27]	0,60 [0,28 ; 1,29];	-3,75 [-9,25 ; 1,75]	0,2526	0,9706
	Yes	92	5 (5,4)	82	7 (8,5)	0,64 [0,21 ; 1,93]	0,62 [0,19 ; 2,02];	-3,10 [-10,72 ; 4,52]	0,5520	
Region	Eastern Europe	245	14 (5,7)	243	21 (8,6)	0,66 [0,34 ; 1,27]	0,64 [0,32 ; 1,29];	-2,93 [-7,50 ; 1,65]	0,2241	0,7053
	USA and Western Europe	26	2 (7,7)	31	5 (16,1)	0,48 [0,10 ; 2,26]	0,43 [0,08 ; 2,45];	-8,44 [-24,95 ; 8,07]	0,4364	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-255: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im MHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	42 (28,0)	146	24 (16,4)	1,70 [1,09 ; 2,66]	1,98 [1,12 ; 3,48];	11,56 [2,19 ; 20,93]	0,0180	0,2692
	>= 38 years	121	24 (19,8)	128	22 (17,2)	1,15 [0,68 ; 1,95]	1,19 [0,63 ; 2,26];	2,65 [-7,01 ; 12,30]	0,6266	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	49 (24,5)	208	34 (16,3)	1,50 [1,01 ; 2,22]	1,66 [1,02 ; 2,71];	8,15 [0,36 ; 15,95]	0,0489	0,7418
	>3.5	71	17 (23,9)	66	12 (18,2)	1,32 [0,68 ; 2,54]	1,42 [0,62 ; 3,25];	5,76 [-7,84 ; 19,37]	0,5307	
Gender	Female	166	40 (24,1)	179	33 (18,4)	1,31 [0,87 ; 1,97]	1,40 [0,84 ; 2,36];	5,66 [-2,98 ; 14,30]	0,2353	0,3851
	Male	105	26 (24,8)	95	13 (13,7)	1,81 [0,99 ; 3,31]	2,08 [1,00 ; 4,32];	11,08 [0,31 ; 21,84]	0,0517	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	34 (29,1)	116	23 (19,8)	1,47 [0,92 ; 2,33]	1,66 [0,90 ; 3,04];	9,23 [-1,74 ; 20,20]	0,1273	0,9245
	0	153	32 (20,9)	156	23 (14,7)	1,42 [0,87 ; 2,31]	1,53 [0,85 ; 2,76];	6,17 [-2,34 ; 14,69]	0,1814	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	23 (21,5)	91	15 (16,5)	1,30 [0,72 ; 2,35]	1,39 [0,67 ; 2,85];	5,01 [-5,88 ; 15,91]	0,4694	0,2357
		107	23 (21,5)	91	15 (16,5)	1,30 [0,72 ; 2,35]	1,39 [0,67 ; 2,85];	5,01 [-5,88 ; 15,91]	0,4694	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	23 (21,5)	91	15 (16,5)	1,30 [0,72 ; 2,35]	1,39 [0,67 ; 2,85];	5,01 [-5,88 ; 15,91]	0,4694		
		107	23 (21,5)	91	15 (16,5)	1,30 [0,72 ; 2,35]	1,39 [0,67 ; 2,85];	5,01 [-5,88 ; 15,91]	0,4694		
		>=3	42	15 (35,7)	58	9 (15,5)	2,30 [1,12 ; 4,75]	3,02 [1,17 ; 7,83];	20,20 [2,97 ; 37,43]	0,0316	
		42	15 (35,7)	58	9 (15,5)	2,30 [1,12 ; 4,75]	3,02 [1,17 ; 7,83];	20,20 [2,97 ; 37,43]	0,0316		
		42	15 (35,7)	58	9 (15,5)	2,30 [1,12 ; 4,75]	3,02 [1,17 ; 7,83];	20,20 [2,97 ; 37,43]	0,0316		
		42	15 (35,7)	58	9 (15,5)	2,30 [1,12 ; 4,75]	3,02 [1,17 ; 7,83];	20,20 [2,97 ; 37,43]	0,0316		
	2	122	28 (23,0)	125	22 (17,6)	1,30 [0,79 ; 2,15]	1,39 [0,75 ; 2,60];	5,35 [-4,66 ; 15,36]	0,3430		
		122	28 (23,0)	125	22 (17,6)	1,30 [0,79 ; 2,15]	1,39 [0,75 ; 2,60];	5,35 [-4,66 ; 15,36]	0,3430		
		122	28 (23,0)	125	22 (17,6)	1,30 [0,79 ; 2,15]	1,39 [0,75 ; 2,60];	5,35 [-4,66 ; 15,36]	0,3430		
		122	28 (23,0)	125	22 (17,6)	1,30 [0,79 ; 2,15]	1,39 [0,75 ; 2,60];	5,35 [-4,66 ; 15,36]	0,3430		
	Race	Other	7	1 (14,3)	8	1 (12,5)	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39]	1,0000	0,8561
		White	264	65 (24,6)	266	45 (16,9)	1,46 [1,04 ; 2,04]	1,60 [1,05 ; 2,46];	7,70 [0,83 ; 14,58]	0,0322	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	40 (22,3)	192	34 (17,7)	1,26 [0,84 ; 1,90]	1,34 [0,80 ; 2,23];	4,64 [-3,51 ; 12,79]	0,2989	0,2617
	Yes	92	26 (28,3)	82	12 (14,6)	1,93 [1,04 ; 3,58]	2,30 [1,07 ; 4,92];	13,63 [1,66 ; 25,59]	0,0424	
Region	Eastern Europe	245	62 (25,3)	243	44 (18,1)	1,40 [0,99 ; 1,97]	1,53 [0,99 ; 2,37];	7,20 [-0,09 ; 14,48]	0,0620	0,5278
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	2 (6,5)	2,38 [0,47 ; 11,99]	2,64 [0,44 ; 15,72];	8,93 [-7,41 ; 25,28]	0,3961	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	13 (8,7)	146	21 (14,4)	0,60 [0,31 ; 1,16]	0,56 [0,27 ; 1,18];	-5,72 [-12,97 ; 1,54]	0,1458	0,2948
	>= 38 years	121	15 (12,4)	128	16 (12,5)	0,99 [0,51 ; 1,92]	0,99 [0,47 ; 2,10];	-0,10 [-8,31 ; 8,10]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	19 (9,5)	208	29 (13,9)	0,68 [0,40 ; 1,18]	0,65 [0,35 ; 1,20];	-4,44 [-10,66 ; 1,78]	0,1706	0,4237
	>3.5	71	9 (12,7)	66	8 (12,1)	1,05 [0,43 ; 2,55]	1,05 [0,38 ; 2,91];	0,55 [-10,49 ; 11,60]	1,0000	
Gender	Female	166	16 (9,6)	179	20 (11,2)	0,86 [0,46 ; 1,61]	0,85 [0,42 ; 1,70];	-1,53 [-7,97 ; 4,90]	0,7255	0,5261
	Male	105	12 (11,4)	95	17 (17,9)	0,64 [0,32 ; 1,27]	0,59 [0,27 ; 1,31];	-6,47 [-16,29 ; 3,35]	0,2299	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	11 (9,4)	116	17 (14,7)	0,64 [0,31 ; 1,31]	0,60 [0,27 ; 1,35];	-5,25 [-13,58 ; 3,08]	0,2335	0,5309
	0	153	17 (11,1)	156	20 (12,8)	0,87 [0,47 ; 1,59]	0,85 [0,43 ; 1,69];	-1,71 [-8,94 ; 5,52]	0,7269	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	9 (8,4)	91	15 (16,5)	0,51 [0,23 ; 1,11]	0,47 [0,19 ; 1,12];	-8,07 [-17,33 ; 1,19]	0,1249	0,6814
		107	9 (8,4)	91	15 (16,5)	0,51 [0,23 ; 1,11]	0,47 [0,19 ; 1,12];	-8,07 [-17,33 ; 1,19]	0,1249	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	9 (8,4)	91	15 (16,5)	0,51 [0,23 ; 1,11]	0,47 [0,19 ; 1,12];	-8,07 [-17,33 ; 1,19]	0,1249	
		107	9 (8,4)	91	15 (16,5)	0,51 [0,23 ; 1,11]	0,47 [0,19 ; 1,12];	-8,07 [-17,33 ; 1,19]	0,1249	
		42	3 (7,1)	58	11 (19,0)	0,38 [0,11 ; 1,27]	0,33 [0,09 ; 1,26];	-11,82 [- 24,57 ; 0,92]	0,1436	
		42	3 (7,1)	58	11 (19,0)	0,38 [0,11 ; 1,27]	0,33 [0,09 ; 1,26];	-11,82 [- 24,57 ; 0,92]	0,1436	
	2	42	3 (7,1)	58	11 (19,0)	0,38 [0,11 ; 1,27]	0,33 [0,09 ; 1,26];	-11,82 [- 24,57 ; 0,92]	0,1436	
		42	3 (7,1)	58	11 (19,0)	0,38 [0,11 ; 1,27]	0,33 [0,09 ; 1,26];	-11,82 [- 24,57 ; 0,92]	0,1436	
		122	16 (13,1)	125	11 (8,8)	1,49 [0,72 ; 3,08]	1,56 [0,69 ; 3,52];	4,31 [-3,47 ; 12,10]	0,3123	
		122	16 (13,1)	125	11 (8,8)	1,49 [0,72 ; 3,08]	1,56 [0,69 ; 3,52];	4,31 [-3,47 ; 12,10]	0,3123	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	2 (25,0)	0,57 [0,06 ; 5,03]	0,50 [0,04 ; 7,10];	-10,71 [- 50,37 ; 28,94]	1,0000	0,7874
	White	264	27 (10,2)	266	35 (13,2)	0,78 [0,48 ; 1,25]	0,75 [0,44 ; 1,28];	-2,93 [-8,40 ; 2,53]	0,3444	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	22 (12,3)	192	24 (12,5)	0,98 [0,57 ; 1,69]	0,98 [0,53 ; 1,82];	-0,21 [-6,92 ; 6,50]	1,0000	0,1117
	Yes	92	6 (6,5)	82	13 (15,9)	0,41 [0,16 ; 1,03]	0,37 [0,13 ; 1,02];	-9,33 [-18,71 ; 0,05]	0,0551	
Region	Eastern Europe	245	24 (9,8)	243	31 (12,8)	0,77 [0,46 ; 1,27]	0,74 [0,42 ; 1,31];	-2,96 [-8,57 ; 2,65]	0,3193	0,9572
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	6 (19,4)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,76 [0,19 ; 3,04];	-3,97 [-23,61 ; 15,67]	0,7412	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	40 (26,7)	146	21 (14,4)	1,85 [1,15 ; 2,99]	2,16 [1,20 ; 3,89];	12,28 [3,20 ; 21,37]	0,0098	0,1029
	>= 38 years	121	33 (27,3)	128	32 (25,0)	1,09 [0,72 ; 1,66]	1,12 [0,64 ; 1,98];	2,27 [-8,65 ; 13,19]	0,7730	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	49 (24,5)	208	36 (17,3)	1,42 [0,96 ; 2,08]	1,55 [0,96 ; 2,51];	7,19 [-0,68 ; 15,06]	0,0877	0,8199
	>3.5	71	24 (33,8)	66	17 (25,8)	1,31 [0,78 ; 2,21]	1,47 [0,70 ; 3,08];	8,05 [-7,20 ; 23,29]	0,3528	
Gender	Female	166	49 (29,5)	179	39 (21,8)	1,35 [0,94 ; 1,95]	1,50 [0,92 ; 2,45];	7,73 [-1,47 ; 16,93]	0,1091	0,7060
	Male	105	24 (22,9)	95	14 (14,7)	1,55 [0,85 ; 2,82]	1,71 [0,83 ; 3,55];	8,12 [-2,62 ; 18,86]	0,1537	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	29 (24,8)	116	22 (19,0)	1,31 [0,80 ; 2,14]	1,41 [0,75 ; 2,63];	5,82 [-4,77 ; 16,41]	0,3422	0,7538
	0	153	44 (28,8)	156	31 (19,9)	1,45 [0,97 ; 2,16]	1,63 [0,96 ; 2,76];	8,89 [-0,63 ; 18,41]	0,0843	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	28 (26,2)	91	11 (12,1)	2,16 [1,14 ; 4,10]	2,58 [1,20 ; 5,53];	14,08 [3,39 ; 24,77]	0,0190	0,1977
		107	28 (26,2)	91	11 (12,1)	2,16 [1,14 ; 4,10]	2,58 [1,20 ; 5,53];	14,08 [3,39 ; 24,77]	0,0190	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	28 (26,2)	91	11 (12,1)	2,16 [1,14 ; 4,10]	2,58 [1,20 ; 5,53];	14,08 [3,39 ; 24,77]	0,0190		
		107	28 (26,2)	91	11 (12,1)	2,16 [1,14 ; 4,10]	2,58 [1,20 ; 5,53];	14,08 [3,39 ; 24,77]	0,0190		
		>=3	42	13 (31,0)	58	15 (25,9)	1,20 [0,64 ; 2,24]	1,29 [0,53 ; 3,10];	5,09 [-12,87 ; 23,05]	0,6540	
		42	13 (31,0)	58	15 (25,9)	1,20 [0,64 ; 2,24]	1,29 [0,53 ; 3,10];	5,09 [-12,87 ; 23,05]	0,6540		
		42	13 (31,0)	58	15 (25,9)	1,20 [0,64 ; 2,24]	1,29 [0,53 ; 3,10];	5,09 [-12,87 ; 23,05]	0,6540		
		42	13 (31,0)	58	15 (25,9)	1,20 [0,64 ; 2,24]	1,29 [0,53 ; 3,10];	5,09 [-12,87 ; 23,05]	0,6540		
	2	122	32 (26,2)	125	27 (21,6)	1,21 [0,78 ; 1,90]	1,29 [0,72 ; 2,32];	4,63 [-6,00 ; 15,26]	0,4561		
		122	32 (26,2)	125	27 (21,6)	1,21 [0,78 ; 1,90]	1,29 [0,72 ; 2,32];	4,63 [-6,00 ; 15,26]	0,4561		
Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9772	
	White	264	73 (27,7)	266	51 (19,2)	1,44 [1,05 ; 1,98]	1,61 [1,07 ; 2,42];	8,48 [1,30 ; 15,65]	0,0240		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	48 (26,8)	192	33 (17,2)	1,56 [1,05 ; 2,31]	1,77 [1,07 ; 2,91];	9,63 [1,23 ; 18,03]	0,0322	0,3062
	Yes	92	25 (27,2)	82	20 (24,4)	1,11 [0,67 ; 1,85]	1,16 [0,58 ; 2,29];	2,78 [-10,22 ; 15,78]	0,7304	
Region	Eastern Europe	245	70 (28,6)	243	48 (19,8)	1,45 [1,05 ; 2,00]	1,62 [1,07 ; 2,47];	8,82 [1,26 ; 16,37]	0,0264	0,3165
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	5 (16,1)	0,72 [0,19 ; 2,71]	0,68 [0,15 ; 3,16];	-4,59 [-22,44 ; 13,25]	0,7153	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	14 (9,3)	146	28 (19,2)	0,49 [0,27 ; 0,89]	0,43 [0,22 ; 0,86];	-9,84 [-17,75 ; -1,94]	0,0192	0,3033
	>= 38 years	121	12 (9,9)	128	16 (12,5)	0,79 [0,39 ; 1,61]	0,77 [0,35 ; 1,70];	-2,58 [-10,40 ; 5,24]	0,5530	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	17 (8,5)	208	34 (16,3)	0,52 [0,30 ; 0,90]	0,48 [0,26 ; 0,88];	-7,85 [-14,19 ; -1,51]	0,0171	0,3535
	>3.5	71	9 (12,7)	66	10 (15,2)	0,84 [0,36 ; 1,93]	0,81 [0,31 ; 2,15];	-2,48 [-14,08 ; 9,13]	0,8057	
Gender	Female	166	17 (10,2)	179	24 (13,4)	0,76 [0,43 ; 1,37]	0,74 [0,38 ; 1,43];	-3,17 [-9,96 ; 3,63]	0,4075	0,1917
	Male	105	9 (8,6)	95	20 (21,1)	0,41 [0,20 ; 0,85]	0,35 [0,15 ; 0,82];	-12,48 [- 22,27 ; -2,69]	0,0155	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	12 (10,3)	116	16 (13,8)	0,74 [0,37 ; 1,50]	0,71 [0,32 ; 1,58];	-3,54 [-11,88 ; 4,81]	0,4279	0,4260
	0	153	14 (9,2)	156	28 (17,9)	0,51 [0,28 ; 0,93]	0,46 [0,23 ; 0,91];	-8,80 [-16,36 ; -1,24]	0,0304	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	7 (6,5)	91	15 (16,5)	0,40 [0,17 ; 0,93]	0,35 [0,14 ; 0,91];	-9,94 [-18,89 ; -0,99]	0,0395	0,4520
		107	7 (6,5)	91	15 (16,5)	0,40 [0,17 ; 0,93]	0,35 [0,14 ; 0,91];	-9,94 [-18,89 ; -0,99]	0,0395	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	7 (6,5)	91	15 (16,5)	0,40 [0,17 ; 0,93]	0,35 [0,14 ; 0,91];	-9,94 [-18,89 ; -0,99]	0,0395	
		107	7 (6,5)	91	15 (16,5)	0,40 [0,17 ; 0,93]	0,35 [0,14 ; 0,91];	-9,94 [-18,89 ; -0,99]	0,0395	
		42	6 (14,3)	58	13 (22,4)	0,64 [0,26 ; 1,54]	0,58 [0,20 ; 1,67];	-8,13 [-23,20 ; 6,94]	0,4393	
		42	6 (14,3)	58	13 (22,4)	0,64 [0,26 ; 1,54]	0,58 [0,20 ; 1,67];	-8,13 [-23,20 ; 6,94]	0,4393	
	2	42	6 (14,3)	58	13 (22,4)	0,64 [0,26 ; 1,54]	0,58 [0,20 ; 1,67];	-8,13 [-23,20 ; 6,94]	0,4393	
		42	6 (14,3)	58	13 (22,4)	0,64 [0,26 ; 1,54]	0,58 [0,20 ; 1,67];	-8,13 [-23,20 ; 6,94]	0,4393	
		122	13 (10,7)	125	16 (12,8)	0,83 [0,42 ; 1,66]	0,81 [0,37 ; 1,77];	-2,14 [-10,16 ; 5,87]	0,6939	
		122	13 (10,7)	125	16 (12,8)	0,83 [0,42 ; 1,66]	0,81 [0,37 ; 1,77];	-2,14 [-10,16 ; 5,87]	0,6939	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	2 (25,0)	0,57 [0,06 ; 5,03]	0,50 [0,04 ; 7,10];	-10,71 [- 50,37 ; 28,94]	1,0000	0,9662
	White	264	25 (9,5)	266	42 (15,8)	0,60 [0,38 ; 0,95]	0,56 [0,33 ; 0,95];	-6,32 [-11,95 ; -0,69]	0,0360	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	18 (10,1)	192	30 (15,6)	0,64 [0,37 ; 1,11]	0,60 [0,32 ; 1,13];	-5,57 [-12,34 ; 1,20]	0,1231	0,6422
	Yes	92	8 (8,7)	82	14 (17,1)	0,51 [0,23 ; 1,15]	0,46 [0,18 ; 1,17];	-8,38 [-18,35 ; 1,60]	0,1131	
Region	Eastern Europe	245	23 (9,4)	243	38 (15,6)	0,60 [0,37 ; 0,98]	0,56 [0,32 ; 0,97];	-6,25 [-12,10 ; -0,40]	0,0404	0,9921
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	6 (19,4)	0,60 [0,17 ; 2,15]	0,54 [0,12 ; 2,43];	-7,82 [-26,37 ; 10,74]	0,4876	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-259: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	54 (36,0)	146	27 (18,5)	1,95 [1,30 ; 2,91]	2,48 [1,45 ; 4,23];	17,51 [7,57 ; 27,44]	0,0010	0,0007
	>= 38 years	121	20 (16,5)	128	33 (25,8)	0,64 [0,39 ; 1,05]	0,57 [0,31 ; 1,06];	-9,25 [-19,31 ; 0,81]	0,0888	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	54 (27,0)	208	48 (23,1)	1,17 [0,84 ; 1,64]	1,23 [0,79 ; 1,93];	3,92 [-4,48 ; 12,33]	0,3634	0,4444
	>3.5	71	20 (28,2)	66	12 (18,2)	1,55 [0,82 ; 2,92]	1,76 [0,78 ; 3,97];	9,99 [-4,01 ; 23,99]	0,2254	
Gender	Female	166	44 (26,5)	179	38 (21,2)	1,25 [0,85 ; 1,82]	1,34 [0,81 ; 2,20];	5,28 [-3,72 ; 14,28]	0,2576	0,9694
	Male	105	30 (28,6)	95	22 (23,2)	1,23 [0,77 ; 1,98]	1,33 [0,70 ; 2,51];	5,41 [-6,70 ; 17,52]	0,4221	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	39 (33,3)	116	35 (30,2)	1,10 [0,76 ; 1,61]	1,16 [0,67 ; 2,01];	3,16 [-8,79 ; 15,11]	0,6734	0,4020
	0	153	35 (22,9)	156	25 (16,0)	1,43 [0,90 ; 2,27]	1,55 [0,88 ; 2,75];	6,85 [-1,95 ; 15,65]	0,1507	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	25 (23,4)	91	17 (18,7)	1,25 [0,72 ; 2,17]	1,33 [0,66 ; 2,65];	4,68 [-6,65 ; 16,02]	0,4869	0,1318
		107	25 (23,4)	91	17 (18,7)	1,25 [0,72 ; 2,17]	1,33 [0,66 ; 2,65];	4,68 [-6,65 ; 16,02]	0,4869	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	25 (23,4)	91	17 (18,7)	1,25 [0,72 ; 2,17]	1,33 [0,66 ; 2,65];	4,68 [-6,65 ; 16,02]	0,4869		
		107	25 (23,4)	91	17 (18,7)	1,25 [0,72 ; 2,17]	1,33 [0,66 ; 2,65];	4,68 [-6,65 ; 16,02]	0,4869		
		>=3	42	19 (45,2)	58	11 (19,0)	2,39 [1,27 ; 4,47]	3,53 [1,44 ; 8,63];	26,27 [8,15 ; 44,39]	0,0075	
		42	19 (45,2)	58	11 (19,0)	2,39 [1,27 ; 4,47]	3,53 [1,44 ; 8,63];	26,27 [8,15 ; 44,39]	0,0075		
	42	19 (45,2)	58	11 (19,0)	2,39 [1,27 ; 4,47]	3,53 [1,44 ; 8,63];	26,27 [8,15 ; 44,39]	0,0075			
	42	19 (45,2)	58	11 (19,0)	2,39 [1,27 ; 4,47]	3,53 [1,44 ; 8,63];	26,27 [8,15 ; 44,39]	0,0075			
	2	122	30 (24,6)	125	32 (25,6)	0,96 [0,62 ; 1,48]	0,95 [0,53 ; 1,68];	-1,01 [-11,82 ; 9,80]	0,8841		
	122	30 (24,6)	125	32 (25,6)	0,96 [0,62 ; 1,48]	0,95 [0,53 ; 1,68];	-1,01 [-11,82 ; 9,80]	0,8841			
Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9773	
	White	264	74 (28,0)	266	58 (21,8)	1,29 [0,95 ; 1,73]	1,40 [0,94 ; 2,08];	6,23 [-1,12 ; 13,57]	0,1083		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	42 (23,5)	192	43 (22,4)	1,05 [0,72 ; 1,52]	1,06 [0,65 ; 1,72];	1,07 [-7,49 ; 9,63]	0,9017	0,1449
	Yes	92	32 (34,8)	82	17 (20,7)	1,68 [1,01 ; 2,79]	2,04 [1,03 ; 4,05];	14,05 [0,95 ; 27,15]	0,0441	
Region	Eastern Europe	245	70 (28,6)	243	57 (23,5)	1,22 [0,90 ; 1,65]	1,31 [0,87 ; 1,96];	5,11 [-2,66 ; 12,89]	0,2163	0,7172
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	3 (9,7)	1,59 [0,39 ; 6,47]	1,70 [0,34 ; 8,39];	5,71 [-11,63 ; 23,05]	0,6906	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-260: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Energie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	16 (10,7)	146	20 (13,7)	0,78 [0,42 ; 1,44]	0,75 [0,37 ; 1,52];	-3,03 [-10,48 ; 4,42]	0,4790	0,6666
	>= 38 years	121	11 (9,1)	128	12 (9,4)	0,97 [0,44 ; 2,11]	0,97 [0,41 ; 2,28];	-0,28 [-7,48 ; 6,91]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	22 (11,0)	208	27 (13,0)	0,85 [0,50 ; 1,44]	0,83 [0,45 ; 1,51];	-1,98 [-8,28 ; 4,32]	0,5471	0,8899
	>3.5	71	5 (7,0)	66	5 (7,6)	0,93 [0,28 ; 3,07]	0,92 [0,26 ; 3,35];	-0,53 [-9,26 ; 8,19]	1,0000	
Gender	Female	166	20 (12,0)	179	24 (13,4)	0,90 [0,52 ; 1,56]	0,88 [0,47 ; 1,67];	-1,36 [-8,39 ; 5,67]	0,7485	0,8256
	Male	105	7 (6,7)	95	8 (8,4)	0,79 [0,30 ; 2,10]	0,78 [0,27 ; 2,23];	-1,75 [-9,10 ; 5,59]	0,7894	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	13 (11,1)	116	16 (13,8)	0,81 [0,41 ; 1,60]	0,78 [0,36 ; 1,71];	-2,68 [-11,16 ; 5,79]	0,5581	0,9554
	0	153	13 (8,5)	156	16 (10,3)	0,83 [0,41 ; 1,66]	0,81 [0,38 ; 1,75];	-1,76 [-8,25 ; 4,74]	0,6975	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	12 (11,2)	91	6 (6,6)	1,70 [0,66 ; 4,35]	1,79 [0,64 ; 4,98];	4,62 [-3,24 ; 12,48]	0,3250	0,6023
		107	12 (11,2)	91	6 (6,6)	1,70 [0,66 ; 4,35]	1,79 [0,64 ; 4,98];	4,62 [-3,24 ; 12,48]	0,3250	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	12 (11,2)	91	6 (6,6)	1,70 [0,66 ; 4,35]	1,79 [0,64 ; 4,98];	4,62 [-3,24 ; 12,48]	0,3250		
		107	12 (11,2)	91	6 (6,6)	1,70 [0,66 ; 4,35]	1,79 [0,64 ; 4,98];	4,62 [-3,24 ; 12,48]	0,3250		
		>=3	42	5 (11,9)	58	6 (10,3)	1,15 [0,38 ; 3,52]	1,17 [0,33 ; 4,13];	1,56 [-10,98 ; 14,10]	1,0000	
		42	5 (11,9)	58	6 (10,3)	1,15 [0,38 ; 3,52]	1,17 [0,33 ; 4,13];	1,56 [-10,98 ; 14,10]	1,0000		
	2	42	5 (11,9)	58	6 (10,3)	1,15 [0,38 ; 3,52]	1,17 [0,33 ; 4,13];	1,56 [-10,98 ; 14,10]	1,0000		
		42	5 (11,9)	58	6 (10,3)	1,15 [0,38 ; 3,52]	1,17 [0,33 ; 4,13];	1,56 [-10,98 ; 14,10]	1,0000		
		122	10 (8,2)	125	20 (16,0)	0,51 [0,25 ; 1,05]	0,47 [0,21 ; 1,05];	-7,80 [-15,87 ; 0,26]	0,0790		
		122	10 (8,2)	125	20 (16,0)	0,51 [0,25 ; 1,05]	0,47 [0,21 ; 1,05];	-7,80 [-15,87 ; 0,26]	0,0790		
Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9863	
	White	264	27 (10,2)	266	31 (11,7)	0,88 [0,54 ; 1,43]	0,86 [0,50 ; 1,49];	-1,43 [-6,74 ; 3,89]	0,6768		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	18 (10,1)	192	20 (10,4)	0,97 [0,53 ; 1,76]	0,96 [0,49 ; 1,88];	-0,36 [-6,53 ; 5,81]	1,0000	0,4782
	Yes	92	9 (9,8)	82	12 (14,6)	0,67 [0,30 ; 1,50]	0,63 [0,25 ; 1,59];	-4,85 [-14,62 ; 4,91]	0,3589	
Region	Eastern Europe	245	24 (9,8)	243	29 (11,9)	0,82 [0,49 ; 1,37]	0,80 [0,45 ; 1,42];	-2,14 [-7,66 ; 3,38]	0,4701	0,6482
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	3 (9,7)	1,19 [0,26 ; 5,41]	1,22 [0,22 ; 6,62];	1,86 [-14,24 ; 17,96]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-261: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Energie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	48 (32,0)	146	33 (22,6)	1,42 [0,97 ; 2,07]	1,61 [0,96 ; 2,70];	9,40 [-0,69 ; 19,48]	0,0898	0,5154
	>= 38 years	121	32 (26,4)	128	29 (22,7)	1,17 [0,75 ; 1,81]	1,23 [0,69 ; 2,19];	3,79 [-6,90 ; 14,48]	0,5560	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	60 (30,0)	208	43 (20,7)	1,45 [1,03 ; 2,04]	1,64 [1,05 ; 2,58];	9,33 [0,92 ; 17,73]	0,0311	0,2228
	>3.5	71	20 (28,2)	66	19 (28,8)	0,98 [0,58 ; 1,66]	0,97 [0,46 ; 2,04];	-0,62 [-15,74 ; 14,51]	1,0000	
Gender	Female	166	53 (31,9)	179	44 (24,6)	1,30 [0,93 ; 1,82]	1,44 [0,90 ; 2,31];	7,35 [-2,14 ; 16,84]	0,1505	0,8914
	Male	105	27 (25,7)	95	18 (18,9)	1,36 [0,80 ; 2,30]	1,48 [0,75 ; 2,91];	6,77 [-4,72 ; 18,26]	0,3095	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	40 (34,2)	116	28 (24,1)	1,42 [0,94 ; 2,13]	1,63 [0,92 ; 2,89];	10,05 [-1,55 ; 21,65]	0,1129	0,5704
	0	153	40 (26,1)	156	34 (21,8)	1,20 [0,80 ; 1,79]	1,27 [0,75 ; 2,14];	4,35 [-5,16 ; 13,86]	0,4242	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	28 (26,2)	91	18 (19,8)	1,32 [0,78 ; 2,23]	1,44 [0,73 ; 2,82];	6,39 [-5,29 ; 18,06]	0,3149	0,7913
		107	28 (26,2)	91	18 (19,8)	1,32 [0,78 ; 2,23]	1,44 [0,73 ; 2,82];	6,39 [-5,29 ; 18,06]	0,3149	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	28 (26,2)	91	18 (19,8)	1,32 [0,78 ; 2,23]	1,44 [0,73 ; 2,82];	6,39 [-5,29 ; 18,06]	0,3149		
		107	28 (26,2)	91	18 (19,8)	1,32 [0,78 ; 2,23]	1,44 [0,73 ; 2,82];	6,39 [-5,29 ; 18,06]	0,3149		
		>=3	42	17 (40,5)	58	16 (27,6)	1,47 [0,84 ; 2,56]	1,79 [0,77 ; 4,15];	12,89 [-5,89 ; 31,67]	0,2007	
		42	17 (40,5)	58	16 (27,6)	1,47 [0,84 ; 2,56]	1,79 [0,77 ; 4,15];	12,89 [-5,89 ; 31,67]	0,2007		
		42	17 (40,5)	58	16 (27,6)	1,47 [0,84 ; 2,56]	1,79 [0,77 ; 4,15];	12,89 [-5,89 ; 31,67]	0,2007		
		42	17 (40,5)	58	16 (27,6)	1,47 [0,84 ; 2,56]	1,79 [0,77 ; 4,15];	12,89 [-5,89 ; 31,67]	0,2007		
	2	122	35 (28,7)	125	28 (22,4)	1,28 [0,83 ; 1,97]	1,39 [0,78 ; 2,48];	6,29 [-4,57 ; 17,14]	0,3071		
		122	35 (28,7)	125	28 (22,4)	1,28 [0,83 ; 1,97]	1,39 [0,78 ; 2,48];	6,29 [-4,57 ; 17,14]	0,3071		
Race	Other	7	2 (28,6)	8	3 (37,5)	0,76 [0,17 ; 3,33]	0,67 [0,08 ; 5,88];	-8,93 [-56,31 ; 38,46]	1,0000	0,4681	
	White	264	78 (29,5)	266	59 (22,2)	1,33 [0,99 ; 1,78]	1,47 [0,99 ; 2,18];	7,37 [-0,07 ; 14,80]	0,0595		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	53 (29,6)	192	42 (21,9)	1,35 [0,95 ; 1,92]	1,50 [0,94 ; 2,40];	7,73 [-1,15 ; 16,62]	0,0964	0,7050
	Yes	92	27 (29,3)	82	20 (24,4)	1,20 [0,73 ; 1,98]	1,29 [0,66 ; 2,53];	4,96 [-8,19 ; 18,11]	0,4975	
Region	Eastern Europe	245	72 (29,4)	243	58 (23,9)	1,23 [0,92 ; 1,66]	1,33 [0,89 ; 1,99];	5,52 [-2,31 ; 13,35]	0,1837	0,2501
	USA and Western Europe	26	8 (30,8)	31	4 (12,9)	2,38 [0,81 ; 7,03]	3,00 [0,79 ; 11,46];	17,87 [-3,44 ; 39,17]	0,1169	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-262: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	16 (10,7)	146	26 (17,8)	0,60 [0,34 ; 1,07]	0,55 [0,28 ; 1,08];	-7,14 [-15,07 ; 0,79]	0,0957	0,0634
	>= 38 years	121	26 (21,5)	128	22 (17,2)	1,25 [0,75 ; 2,08]	1,32 [0,70 ; 2,48];	4,30 [-5,51 ; 14,11]	0,4243	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	26 (13,0)	208	39 (18,8)	0,69 [0,44 ; 1,09]	0,65 [0,38 ; 1,11];	-5,75 [-12,81 ; 1,31]	0,1365	0,0527
	>3.5	71	16 (22,5)	66	9 (13,6)	1,65 [0,78 ; 3,48]	1,84 [0,75 ; 4,52];	8,90 [-3,87 ; 21,67]	0,1926	
Gender	Female	166	27 (16,3)	179	33 (18,4)	0,88 [0,56 ; 1,40]	0,86 [0,49 ; 1,50];	-2,17 [-10,16 ; 5,82]	0,6703	0,9513
	Male	105	15 (14,3)	95	15 (15,8)	0,90 [0,47 ; 1,75]	0,89 [0,41 ; 1,93];	-1,50 [-11,43 ; 8,42]	0,8438	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	19 (16,2)	116	23 (19,8)	0,82 [0,47 ; 1,42]	0,78 [0,40 ; 1,53];	-3,59 [-13,45 ; 6,28]	0,4999	0,7268
	0	153	23 (15,0)	156	25 (16,0)	0,94 [0,56 ; 1,58]	0,93 [0,50 ; 1,72];	-0,99 [-9,07 ; 7,08]	0,8757	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	19 (17,8)	91	16 (17,6)	1,01 [0,55 ; 1,85]	1,01 [0,49 ; 2,11];	0,17 [-10,48 ; 10,83]	1,0000	0,5607
		107	19 (17,8)	91	16 (17,6)	1,01 [0,55 ; 1,85]	1,01 [0,49 ; 2,11];	0,17 [-10,48 ; 10,83]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	19 (17,8)	91	16 (17,6)	1,01 [0,55 ; 1,85]	1,01 [0,49 ; 2,11];	0,17 [-10,48 ; 10,83]	1,0000	
		107	19 (17,8)	91	16 (17,6)	1,01 [0,55 ; 1,85]	1,01 [0,49 ; 2,11];	0,17 [-10,48 ; 10,83]	1,0000	
	>=3	42	7 (16,7)	58	13 (22,4)	0,74 [0,32 ; 1,70]	0,69 [0,25 ; 1,92];	-5,75 [-21,31 ; 9,82]	0,6142	
		42	7 (16,7)	58	13 (22,4)	0,74 [0,32 ; 1,70]	0,69 [0,25 ; 1,92];	-5,75 [-21,31 ; 9,82]	0,6142	
		42	7 (16,7)	58	13 (22,4)	0,74 [0,32 ; 1,70]	0,69 [0,25 ; 1,92];	-5,75 [-21,31 ; 9,82]	0,6142	
		42	7 (16,7)	58	13 (22,4)	0,74 [0,32 ; 1,70]	0,69 [0,25 ; 1,92];	-5,75 [-21,31 ; 9,82]	0,6142	
	2	122	16 (13,1)	125	19 (15,2)	0,86 [0,47 ; 1,60]	0,84 [0,41 ; 1,73];	-2,09 [-10,77 ; 6,60]	0,7164	
		122	16 (13,1)	125	19 (15,2)	0,86 [0,47 ; 1,60]	0,84 [0,41 ; 1,73];	-2,09 [-10,77 ; 6,60]	0,7164	
122		16 (13,1)	125	19 (15,2)	0,86 [0,47 ; 1,60]	0,84 [0,41 ; 1,73];	-2,09 [-10,77 ; 6,60]	0,7164		
122		16 (13,1)	125	19 (15,2)	0,86 [0,47 ; 1,60]	0,84 [0,41 ; 1,73];	-2,09 [-10,77 ; 6,60]	0,7164		
Race	Other	7	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17]	1,0000	0,9999
	White	264	42 (15,9)	266	48 (18,0)	0,88 [0,60 ; 1,29]	0,86 [0,55 ; 1,35];	-2,14 [-8,53 ; 4,25]	0,5634	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	26 (14,5)	192	33 (17,2)	0,85 [0,53 ; 1,35]	0,82 [0,47 ; 1,43];	-2,66 [-10,09 ; 4,76]	0,5702	0,7722
	Yes	92	16 (17,4)	82	15 (18,3)	0,95 [0,50 ; 1,80]	0,94 [0,43 ; 2,05];	-0,90 [-12,30 ; 10,50]	1,0000	
Region	Eastern Europe	245	38 (15,5)	243	44 (18,1)	0,86 [0,58 ; 1,27]	0,83 [0,52 ; 1,34];	-2,60 [-9,23 ; 4,04]	0,4692	0,6310
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	4 (12,9)	1,19 [0,33 ; 4,31]	1,23 [0,27 ; 5,48];	2,48 [-15,73 ; 20,69]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-263: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	52 (34,7)	146	35 (24,0)	1,45 [1,01 ; 2,08]	1,68 [1,01 ; 2,80];	10,69 [0,40 ; 20,99]	0,0553	0,1175
	>= 38 years	121	37 (30,6)	128	41 (32,0)	0,95 [0,66 ; 1,38]	0,93 [0,55 ; 1,60];	-1,45 [-12,97 ; 10,07]	0,8914	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	69 (34,5)	208	62 (29,8)	1,16 [0,87 ; 1,54]	1,24 [0,82 ; 1,88];	4,69 [-4,37 ; 13,75]	0,3403	0,6839
	>3.5	71	20 (28,2)	66	14 (21,2)	1,33 [0,73 ; 2,41]	1,46 [0,66 ; 3,19];	6,96 [-7,42 ; 21,34]	0,4294	
Gender	Female	166	50 (30,1)	179	53 (29,6)	1,02 [0,74 ; 1,41]	1,02 [0,65 ; 1,63];	0,51 [-9,15 ; 10,18]	1,0000	0,1390
	Male	105	39 (37,1)	95	23 (24,2)	1,53 [0,99 ; 2,37]	1,85 [1,00 ; 3,42];	12,93 [0,30 ; 25,57]	0,0658	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	38 (32,5)	116	35 (30,2)	1,08 [0,74 ; 1,58]	1,11 [0,64 ; 1,94];	2,31 [-9,60 ; 14,21]	0,7779	0,5335
	0	153	51 (33,3)	156	41 (26,3)	1,27 [0,90 ; 1,79]	1,40 [0,86 ; 2,29];	7,05 [-3,12 ; 17,22]	0,2134	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	33 (30,8)	91	17 (18,7)	1,65 [0,99 ; 2,76]	1,94 [1,00 ; 3,79];	12,16 [0,30 ; 24,02]	0,0704	0,3570
		107	33 (30,8)	91	17 (18,7)	1,65 [0,99 ; 2,76]	1,94 [1,00 ; 3,79];	12,16 [0,30 ; 24,02]	0,0704	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	33 (30,8)	91	17 (18,7)	1,65 [0,99 ; 2,76]	1,94 [1,00 ; 3,79];	12,16 [0,30 ; 24,02]	0,0704		
		107	33 (30,8)	91	17 (18,7)	1,65 [0,99 ; 2,76]	1,94 [1,00 ; 3,79];	12,16 [0,30 ; 24,02]	0,0704		
		>=3	42	16 (38,1)	58	19 (32,8)	1,16 [0,68 ; 1,98]	1,26 [0,55 ; 2,90];	5,34 [-13,68 ; 24,35]	0,6722	
		42	16 (38,1)	58	19 (32,8)	1,16 [0,68 ; 1,98]	1,26 [0,55 ; 2,90];	5,34 [-13,68 ; 24,35]	0,6722		
		42	16 (38,1)	58	19 (32,8)	1,16 [0,68 ; 1,98]	1,26 [0,55 ; 2,90];	5,34 [-13,68 ; 24,35]	0,6722		
		42	16 (38,1)	58	19 (32,8)	1,16 [0,68 ; 1,98]	1,26 [0,55 ; 2,90];	5,34 [-13,68 ; 24,35]	0,6722		
	2	122	40 (32,8)	125	40 (32,0)	1,02 [0,71 ; 1,47]	1,04 [0,61 ; 1,77];	0,79 [-10,89 ; 12,46]	1,0000		
		122	40 (32,8)	125	40 (32,0)	1,02 [0,71 ; 1,47]	1,04 [0,61 ; 1,77];	0,79 [-10,89 ; 12,46]	1,0000		
		122	40 (32,8)	125	40 (32,0)	1,02 [0,71 ; 1,47]	1,04 [0,61 ; 1,77];	0,79 [-10,89 ; 12,46]	1,0000		
		122	40 (32,8)	125	40 (32,0)	1,02 [0,71 ; 1,47]	1,04 [0,61 ; 1,77];	0,79 [-10,89 ; 12,46]	1,0000		
	Race	Other	7	2 (28,6)	8	1 (12,5)	2,29 [0,26 ; 20,13]	2,80 [0,20 ; 40,06];	16,07 [-24,49 ; 56,63]	0,5692	0,5502
		White	264	87 (33,0)	266	75 (28,2)	1,17 [0,90 ; 1,51]	1,25 [0,86 ; 1,81];	4,76 [-3,08 ; 12,59]	0,2581	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	60 (33,5)	192	51 (26,6)	1,26 [0,92 ; 1,73]	1,39 [0,89 ; 2,18];	6,96 [-2,36 ; 16,28]	0,1733	0,4743
	Yes	92	29 (31,5)	82	25 (30,5)	1,03 [0,66 ; 1,61]	1,05 [0,55 ; 2,00];	1,03 [-12,73 ; 14,80]	1,0000	
Region	Eastern Europe	245	82 (33,5)	243	73 (30,0)	1,11 [0,86 ; 1,45]	1,17 [0,80 ; 1,72];	3,43 [-4,83 ; 11,68]	0,4376	0,1616
	USA and Western Europe	26	7 (26,9)	31	3 (9,7)	2,78 [0,80 ; 9,69]	3,44 [0,79 ; 14,99];	17,25 [-2,73 ; 37,22]	0,1602	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-264: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	13 (8,7)	146	21 (14,4)	0,60 [0,31 ; 1,16]	0,56 [0,27 ; 1,18];	-5,72 [-12,97 ; 1,54]	0,1458	0,7174
	>= 38 years	121	18 (14,9)	128	27 (21,1)	0,71 [0,41 ; 1,21]	0,65 [0,34 ; 1,26];	-6,22 [-15,71 ; 3,28]	0,2491	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	23 (11,5)	208	36 (17,3)	0,66 [0,41 ; 1,08]	0,62 [0,35 ; 1,09];	-5,81 [-12,59 ; 0,97]	0,1210	0,8875
	>3.5	71	8 (11,3)	66	12 (18,2)	0,62 [0,27 ; 1,42]	0,57 [0,22 ; 1,50];	-6,91 [-18,78 ; 4,95]	0,3339	
Gender	Female	166	20 (12,0)	179	32 (17,9)	0,67 [0,40 ; 1,13]	0,63 [0,34 ; 1,15];	-5,83 [-13,31 ; 1,66]	0,1356	0,8594
	Male	105	11 (10,5)	95	16 (16,8)	0,62 [0,30 ; 1,27]	0,58 [0,25 ; 1,32];	-6,37 [-15,90 ; 3,17]	0,2172	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	10 (8,5)	116	21 (18,1)	0,47 [0,23 ; 0,96]	0,42 [0,19 ; 0,94];	-9,56 [-18,20 ; -0,91]	0,0351	0,2510
	0	153	21 (13,7)	156	27 (17,3)	0,79 [0,47 ; 1,34]	0,76 [0,41 ; 1,41];	-3,58 [-11,64 ; 4,48]	0,4338	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	13 (12,1)	91	17 (18,7)	0,65 [0,33 ; 1,27]	0,60 [0,27 ; 1,32];	-6,53 [-16,65 ; 3,59]	0,2352	0,4299
		107	13 (12,1)	91	17 (18,7)	0,65 [0,33 ; 1,27]	0,60 [0,27 ; 1,32];	-6,53 [-16,65 ; 3,59]	0,2352	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	13 (12,1)	91	17 (18,7)	0,65 [0,33 ; 1,27]	0,60 [0,27 ; 1,32];	-6,53 [-16,65 ; 3,59]	0,2352		
		107	13 (12,1)	91	17 (18,7)	0,65 [0,33 ; 1,27]	0,60 [0,27 ; 1,32];	-6,53 [-16,65 ; 3,59]	0,2352		
	>=3	42	4 (9,5)	58	14 (24,1)	0,39 [0,14 ; 1,11]	0,33 [0,10 ; 1,09];	-14,61 [- 28,76 ; -0,47]	0,0699		
		42	4 (9,5)	58	14 (24,1)	0,39 [0,14 ; 1,11]	0,33 [0,10 ; 1,09];	-14,61 [- 28,76 ; -0,47]	0,0699		
		42	4 (9,5)	58	14 (24,1)	0,39 [0,14 ; 1,11]	0,33 [0,10 ; 1,09];	-14,61 [- 28,76 ; -0,47]	0,0699		
		42	4 (9,5)	58	14 (24,1)	0,39 [0,14 ; 1,11]	0,33 [0,10 ; 1,09];	-14,61 [- 28,76 ; -0,47]	0,0699		
	2	122	14 (11,5)	125	17 (13,6)	0,84 [0,44 ; 1,64]	0,82 [0,39 ; 1,75];	-2,12 [-10,38 ; 6,13]	0,7022		
		122	14 (11,5)	125	17 (13,6)	0,84 [0,44 ; 1,64]	0,82 [0,39 ; 1,75];	-2,12 [-10,38 ; 6,13]	0,7022		
		122	14 (11,5)	125	17 (13,6)	0,84 [0,44 ; 1,64]	0,82 [0,39 ; 1,75];	-2,12 [-10,38 ; 6,13]	0,7022		
		122	14 (11,5)	125	17 (13,6)	0,84 [0,44 ; 1,64]	0,82 [0,39 ; 1,75];	-2,12 [-10,38 ; 6,13]	0,7022		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	3 (37,5)	0,16 [0,01 ; 2,66]	0,10 [0,00 ; 2,47];	-32,64 [- 68,64 ; 3,36]	0,0915	0,9855
		White	264	31 (11,7)	266	45 (16,9)	0,69 [0,45 ; 1,06]	0,65 [0,40 ; 1,07];	-5,17 [-11,12 ; 0,77]	0,1069	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	19 (10,6)	192	34 (17,7)	0,60 [0,36 ; 1,01]	0,55 [0,30 ; 1,01];	-7,09 [-14,13 ; -0,06]	0,0548	0,5918
	Yes	92	12 (13,0)	82	14 (17,1)	0,76 [0,38 ; 1,56]	0,73 [0,32 ; 1,68];	-4,03 [-14,69 ; 6,63]	0,5255	
Region	Eastern Europe	245	27 (11,0)	243	41 (16,9)	0,65 [0,42 ; 1,03]	0,61 [0,36 ; 1,03];	-5,85 [-11,98 ; 0,28]	0,0679	0,9453
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	7 (22,6)	0,68 [0,22 ; 2,07]	0,62 [0,16 ; 2,42];	-7,20 [-27,42 ; 13,03]	0,7375	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-265: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	39 (26,0)	146	25 (17,1)	1,52 [0,97 ; 2,38]	1,70 [0,97 ; 2,99];	8,88 [-0,43 ; 18,18]	0,0679	0,1017
	>= 38 years	121	28 (23,1)	128	33 (25,8)	0,90 [0,58 ; 1,39]	0,87 [0,49 ; 1,55];	-2,64 [-13,31 ; 8,03]	0,6604	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	53 (26,5)	208	42 (20,2)	1,31 [0,92 ; 1,87]	1,43 [0,90 ; 2,26];	6,31 [-1,89 ; 14,50]	0,1596	0,1993
	>3.5	71	14 (19,7)	66	16 (24,2)	0,81 [0,43 ; 1,53]	0,77 [0,34 ; 1,73];	-4,52 [-18,40 ; 9,35]	0,5424	
Gender	Female	166	38 (22,9)	179	39 (21,8)	1,05 [0,71 ; 1,56]	1,07 [0,64 ; 1,77];	1,10 [-7,69 ; 9,90]	0,8971	0,4063
	Male	105	29 (27,6)	95	19 (20,0)	1,38 [0,83 ; 2,29]	1,53 [0,79 ; 2,95];	7,62 [-4,12 ; 19,36]	0,2468	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	32 (27,4)	116	26 (22,4)	1,22 [0,78 ; 1,91]	1,30 [0,72 ; 2,37];	4,94 [-6,15 ; 16,02]	0,4492	0,7762
	0	153	35 (22,9)	156	32 (20,5)	1,12 [0,73 ; 1,70]	1,15 [0,67 ; 1,98];	2,36 [-6,83 ; 11,55]	0,6793	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	26 (24,3)	91	19 (20,9)	1,16 [0,69 ; 1,96]	1,22 [0,62 ; 2,38];	3,42 [-8,23 ; 15,07]	0,6124	0,4543
		107	26 (24,3)	91	19 (20,9)	1,16 [0,69 ; 1,96]	1,22 [0,62 ; 2,38];	3,42 [-8,23 ; 15,07]	0,6124	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	26 (24,3)	91	19 (20,9)	1,16 [0,69 ; 1,96]	1,22 [0,62 ; 2,38];	3,42 [-8,23 ; 15,07]	0,6124	
		107	26 (24,3)	91	19 (20,9)	1,16 [0,69 ; 1,96]	1,22 [0,62 ; 2,38];	3,42 [-8,23 ; 15,07]	0,6124	
	>=3	42	16 (38,1)	58	14 (24,1)	1,58 [0,87 ; 2,87]	1,93 [0,81 ; 4,60];	13,96 [-4,40 ; 32,31]	0,1845	
		42	16 (38,1)	58	14 (24,1)	1,58 [0,87 ; 2,87]	1,93 [0,81 ; 4,60];	13,96 [-4,40 ; 32,31]	0,1845	
		42	16 (38,1)	58	14 (24,1)	1,58 [0,87 ; 2,87]	1,93 [0,81 ; 4,60];	13,96 [-4,40 ; 32,31]	0,1845	
		42	16 (38,1)	58	14 (24,1)	1,58 [0,87 ; 2,87]	1,93 [0,81 ; 4,60];	13,96 [-4,40 ; 32,31]	0,1845	
	2	122	25 (20,5)	125	25 (20,0)	1,02 [0,62 ; 1,68]	1,03 [0,55 ; 1,92];	0,49 [-9,53 ; 10,52]	1,0000	
		122	25 (20,5)	125	25 (20,0)	1,02 [0,62 ; 1,68]	1,03 [0,55 ; 1,92];	0,49 [-9,53 ; 10,52]	1,0000	
122		25 (20,5)	125	25 (20,0)	1,02 [0,62 ; 1,68]	1,03 [0,55 ; 1,92];	0,49 [-9,53 ; 10,52]	1,0000		
122		25 (20,5)	125	25 (20,0)	1,02 [0,62 ; 1,68]	1,03 [0,55 ; 1,92];	0,49 [-9,53 ; 10,52]	1,0000		
Race	Other	7	2 (28,6)	8	2 (25,0)	1,14 [0,21 ; 6,11]	1,20 [0,12 ; 11,87];	3,57 [-41,38 ; 48,52]	1,0000	0,9790
	White	264	65 (24,6)	266	56 (21,1)	1,17 [0,85 ; 1,60]	1,22 [0,82 ; 1,84];	3,57 [-3,57 ; 10,71]	0,3524	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	40 (22,3)	192	40 (20,8)	1,07 [0,73 ; 1,58]	1,09 [0,67 ; 1,79];	1,51 [-6,87 ; 9,89]	0,8007	0,5060
	Yes	92	27 (29,3)	82	18 (22,0)	1,34 [0,80 ; 2,24]	1,48 [0,74 ; 2,94];	7,40 [-5,52 ; 20,31]	0,3007	
Region	Eastern Europe	245	62 (25,3)	243	55 (22,6)	1,12 [0,81 ; 1,53]	1,16 [0,76 ; 1,76];	2,67 [-4,90 ; 10,24]	0,5253	0,4128
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	3 (9,7)	1,99 [0,52 ; 7,54]	2,22 [0,48 ; 10,36];	9,55 [-8,83 ; 27,93]	0,4480	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-266: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	15 (10,0)	146	25 (17,1)	0,58 [0,32 ; 1,06]	0,54 [0,27 ; 1,07];	-7,12 [-14,89 ; 0,65]	0,0891	0,1008
	>= 38 years	121	30 (24,8)	128	29 (22,7)	1,09 [0,70 ; 1,71]	1,13 [0,63 ; 2,02];	2,14 [-8,44 ; 12,71]	0,7660	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	26 (13,0)	208	34 (16,3)	0,80 [0,50 ; 1,28]	0,76 [0,44 ; 1,33];	-3,35 [-10,20 ; 3,51]	0,4019	0,7736
	>3.5	71	19 (26,8)	66	20 (30,3)	0,88 [0,52 ; 1,50]	0,84 [0,40 ; 1,77];	-3,54 [-18,67 ; 11,59]	0,7066	
Gender	Female	166	30 (18,1)	179	35 (19,6)	0,92 [0,60 ; 1,43]	0,91 [0,53 ; 1,56];	-1,48 [-9,73 ; 6,77]	0,7835	0,5070
	Male	105	15 (14,3)	95	19 (20,0)	0,71 [0,39 ; 1,32]	0,67 [0,32 ; 1,40];	-5,71 [-16,18 ; 4,75]	0,3468	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	17 (14,5)	116	21 (18,1)	0,80 [0,45 ; 1,44]	0,77 [0,38 ; 1,55];	-3,57 [-13,05 ; 5,91]	0,4833	0,8431
	0	153	28 (18,3)	156	33 (21,2)	0,87 [0,55 ; 1,36]	0,83 [0,48 ; 1,46];	-2,85 [-11,72 ; 6,01]	0,5692	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	15 (14,0)	91	16 (17,6)	0,80 [0,42 ; 1,52]	0,76 [0,35 ; 1,65];	-3,56 [-13,78 ; 6,66]	0,5581	0,9689
		107	15 (14,0)	91	16 (17,6)	0,80 [0,42 ; 1,52]	0,76 [0,35 ; 1,65];	-3,56 [-13,78 ; 6,66]	0,5581	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	15 (14,0)	91	16 (17,6)	0,80 [0,42 ; 1,52]	0,76 [0,35 ; 1,65];	-3,56 [-13,78 ; 6,66]	0,5581		
		107	15 (14,0)	91	16 (17,6)	0,80 [0,42 ; 1,52]	0,76 [0,35 ; 1,65];	-3,56 [-13,78 ; 6,66]	0,5581		
		>=3	42	10 (23,8)	58	17 (29,3)	0,81 [0,41 ; 1,59]	0,75 [0,30 ; 1,87];	-5,50 [-22,91 ; 11,91]	0,6499	
		42	10 (23,8)	58	17 (29,3)	0,81 [0,41 ; 1,59]	0,75 [0,30 ; 1,87];	-5,50 [-22,91 ; 11,91]	0,6499		
		42	10 (23,8)	58	17 (29,3)	0,81 [0,41 ; 1,59]	0,75 [0,30 ; 1,87];	-5,50 [-22,91 ; 11,91]	0,6499		
		42	10 (23,8)	58	17 (29,3)	0,81 [0,41 ; 1,59]	0,75 [0,30 ; 1,87];	-5,50 [-22,91 ; 11,91]	0,6499		
	2	122	20 (16,4)	125	21 (16,8)	0,98 [0,56 ; 1,71]	0,97 [0,50 ; 1,90];	-0,41 [-9,69 ; 8,87]	1,0000		
		122	20 (16,4)	125	21 (16,8)	0,98 [0,56 ; 1,71]	0,97 [0,50 ; 1,90];	-0,41 [-9,69 ; 8,87]	1,0000		
Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9780	
	White	264	45 (17,0)	266	52 (19,5)	0,87 [0,61 ; 1,25]	0,85 [0,54 ; 1,31];	-2,50 [-9,08 ; 4,08]	0,5008		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	32 (17,9)	192	33 (17,2)	1,04 [0,67 ; 1,62]	1,05 [0,61 ; 1,79];	0,69 [-7,06 ; 8,43]	0,8919	0,1061
	Yes	92	13 (14,1)	82	21 (25,6)	0,55 [0,30 ; 1,03]	0,48 [0,22 ; 1,03];	-11,48 [-23,31 ; 0,35]	0,0838	
Region	Eastern Europe	245	40 (16,3)	243	48 (19,8)	0,83 [0,57 ; 1,21]	0,79 [0,50 ; 1,26];	-3,43 [-10,24 ; 3,39]	0,3476	0,7509
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	6 (19,4)	0,99 [0,34 ; 2,89]	0,99 [0,26 ; 3,72];	-0,12 [-20,69 ; 20,44]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-267: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	21 (14,0)	146	13 (8,9)	1,57 [0,82 ; 3,02]	1,67 [0,80 ; 3,47];	5,10 [-2,13 ; 12,32]	0,2030	0,1870
	>= 38 years	121	24 (19,8)	128	28 (21,9)	0,91 [0,56 ; 1,47]	0,88 [0,48 ; 1,63];	-2,04 [-12,13 ; 8,05]	0,7560	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	37 (18,5)	208	24 (11,5)	1,60 [1,00 ; 2,58]	1,74 [1,00 ; 3,03];	6,96 [0,05 ; 13,88]	0,0527	0,0053
	>3.5	71	8 (11,3)	66	17 (25,8)	0,44 [0,20 ; 0,95]	0,37 [0,15 ; 0,92];	-14,49 [- 27,35 ; -1,63]	0,0449	
Gender	Female	166	22 (13,3)	179	24 (13,4)	0,99 [0,58 ; 1,69]	0,99 [0,53 ; 1,84];	-0,15 [-7,33 ; 7,02]	1,0000	0,5920
	Male	105	23 (21,9)	95	17 (17,9)	1,22 [0,70 ; 2,15]	1,29 [0,64 ; 2,59];	4,01 [-7,04 ; 15,06]	0,5958	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	18 (15,4)	116	15 (12,9)	1,19 [0,63 ; 2,25]	1,22 [0,58 ; 2,56];	2,45 [-6,49 ; 11,40]	0,7077	0,7767
	0	153	27 (17,6)	156	26 (16,7)	1,06 [0,65 ; 1,73]	1,07 [0,59 ; 1,94];	0,98 [-7,43 ; 9,39]	0,8805	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	14 (13,1)	91	12 (13,2)	0,99 [0,48 ; 2,04]	0,99 [0,43 ; 2,27];	-0,10 [-9,54 ; 9,34]	1,0000	0,4376
		107	14 (13,1)	91	12 (13,2)	0,99 [0,48 ; 2,04]	0,99 [0,43 ; 2,27];	-0,10 [-9,54 ; 9,34]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	14 (13,1)	91	12 (13,2)	0,99 [0,48 ; 2,04]	0,99 [0,43 ; 2,27];	-0,10 [-9,54 ; 9,34]	1,0000	
		107	14 (13,1)	91	12 (13,2)	0,99 [0,48 ; 2,04]	0,99 [0,43 ; 2,27];	-0,10 [-9,54 ; 9,34]	1,0000	
		42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
		42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
	2	42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
		42	9 (21,4)	58	8 (13,8)	1,55 [0,65 ; 3,69]	1,70 [0,60 ; 4,87];	7,64 [-7,62 ; 22,89]	0,4197	
		122	22 (18,0)	125	21 (16,8)	1,07 [0,62 ; 1,85]	1,09 [0,56 ; 2,10];	1,23 [-8,23 ; 10,69]	0,8673	
		122	22 (18,0)	125	21 (16,8)	1,07 [0,62 ; 1,85]	1,09 [0,56 ; 2,10];	1,23 [-8,23 ; 10,69]	0,8673	
Race	Other	7	2 (28,6)	8	1 (12,5)	2,29 [0,26 ; 20,13]	2,80 [0,20 ; 40,06];	16,07 [-24,49 ; 56,63]	0,5692	0,5098
	White	264	43 (16,3)	266	40 (15,0)	1,08 [0,73 ; 1,61]	1,10 [0,69 ; 1,76];	1,25 [-4,94 ; 7,44]	0,7210	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	26 (14,5)	192	26 (13,5)	1,07 [0,65 ; 1,78]	1,08 [0,60 ; 1,95];	0,98 [-6,09 ; 8,06]	0,8812	0,8993
	Yes	92	19 (20,7)	82	15 (18,3)	1,13 [0,61 ; 2,07]	1,16 [0,55 ; 2,47];	2,36 [-9,41 ; 14,13]	0,7071	
Region	Eastern Europe	245	41 (16,7)	243	35 (14,4)	1,16 [0,77 ; 1,76]	1,19 [0,73 ; 1,95];	2,33 [-4,10 ; 8,76]	0,5330	0,5454
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	6 (19,4)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,76 [0,19 ; 3,04];	-3,97 [-23,61 ; 15,67]	0,7412	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-268: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	16 (10,7)	146	24 (16,4)	0,65 [0,36 ; 1,17]	0,61 [0,31 ; 1,20];	-5,77 [-13,55 ; 2,01]	0,1745	0,6018
	>= 38 years	121	19 (15,7)	128	25 (19,5)	0,80 [0,47 ; 1,38]	0,77 [0,40 ; 1,48];	-3,83 [-13,27 ; 5,62]	0,5068	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	22 (11,0)	208	38 (18,3)	0,60 [0,37 ; 0,98]	0,55 [0,31 ; 0,97];	-7,27 [-14,08 ; -0,46]	0,0497	0,1815
	>3.5	71	13 (18,3)	66	11 (16,7)	1,10 [0,53 ; 2,28]	1,12 [0,46 ; 2,71];	1,64 [-11,08 ; 14,36]	0,8259	
Gender	Female	166	21 (12,7)	179	30 (16,8)	0,75 [0,45 ; 1,26]	0,72 [0,39 ; 1,31];	-4,11 [-11,56 ; 3,34]	0,2928	0,7664
	Male	105	14 (13,3)	95	19 (20,0)	0,67 [0,35 ; 1,25]	0,62 [0,29 ; 1,31];	-6,67 [-17,01 ; 3,68]	0,2532	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	14 (12,0)	116	19 (16,4)	0,73 [0,38 ; 1,39]	0,69 [0,33 ; 1,46];	-4,41 [-13,35 ; 4,53]	0,3538	0,9558
	0	153	21 (13,7)	156	30 (19,2)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,67 [0,36 ; 1,23];	-5,51 [-13,75 ; 2,74]	0,2213	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	17 (15,9)	91	19 (20,9)	0,76 [0,42 ; 1,37]	0,72 [0,35 ; 1,48];	-4,99 [-15,84 ; 5,86]	0,4600	0,5320
		107	17 (15,9)	91	19 (20,9)	0,76 [0,42 ; 1,37]	0,72 [0,35 ; 1,48];	-4,99 [-15,84 ; 5,86]	0,4600	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	17 (15,9)	91	19 (20,9)	0,76 [0,42 ; 1,37]	0,72 [0,35 ; 1,48];	-4,99 [-15,84 ; 5,86]	0,4600		
		107	17 (15,9)	91	19 (20,9)	0,76 [0,42 ; 1,37]	0,72 [0,35 ; 1,48];	-4,99 [-15,84 ; 5,86]	0,4600		
	>=3	42	5 (11,9)	58	13 (22,4)	0,53 [0,21 ; 1,38]	0,47 [0,15 ; 1,43];	-10,51 [- 25,04 ; 4,02]	0,1995		
		42	5 (11,9)	58	13 (22,4)	0,53 [0,21 ; 1,38]	0,47 [0,15 ; 1,43];	-10,51 [- 25,04 ; 4,02]	0,1995		
		42	5 (11,9)	58	13 (22,4)	0,53 [0,21 ; 1,38]	0,47 [0,15 ; 1,43];	-10,51 [- 25,04 ; 4,02]	0,1995		
		42	5 (11,9)	58	13 (22,4)	0,53 [0,21 ; 1,38]	0,47 [0,15 ; 1,43];	-10,51 [- 25,04 ; 4,02]	0,1995		
	2	122	13 (10,7)	125	17 (13,6)	0,78 [0,40 ; 1,54]	0,76 [0,35 ; 1,64];	-2,94 [-11,07 ; 5,19]	0,5606		
		122	13 (10,7)	125	17 (13,6)	0,78 [0,40 ; 1,54]	0,76 [0,35 ; 1,64];	-2,94 [-11,07 ; 5,19]	0,5606		
		122	13 (10,7)	125	17 (13,6)	0,78 [0,40 ; 1,54]	0,76 [0,35 ; 1,64];	-2,94 [-11,07 ; 5,19]	0,5606		
		122	13 (10,7)	125	17 (13,6)	0,78 [0,40 ; 1,54]	0,76 [0,35 ; 1,64];	-2,94 [-11,07 ; 5,19]	0,5606		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	3 (37,5)	0,16 [0,01 ; 2,66]	0,10 [0,00 ; 2,47];	-32,64 [- 68,64 ; 3,36]	0,0915	0,9854
		White	264	35 (13,3)	266	46 (17,3)	0,77 [0,51 ; 1,15]	0,73 [0,45 ; 1,18];	-4,04 [-10,15 ; 2,08]	0,2275	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	23 (12,8)	192	33 (17,2)	0,75 [0,46 ; 1,22]	0,71 [0,40 ; 1,26];	-4,34 [-11,58 ; 2,91]	0,2502	0,7961
	Yes	92	12 (13,0)	82	16 (19,5)	0,67 [0,34 ; 1,33]	0,62 [0,27 ; 1,40];	-6,47 [-17,47 ; 4,53]	0,3028	
Region	Eastern Europe	245	32 (13,1)	243	42 (17,3)	0,76 [0,49 ; 1,16]	0,72 [0,44 ; 1,18];	-4,22 [-10,58 ; 2,13]	0,2084	0,5624
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	7 (22,6)	0,51 [0,15 ; 1,78]	0,45 [0,10 ; 1,94];	-11,04 [-30,21 ; 8,13]	0,3185	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-269: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	45 (30,0)	146	32 (21,9)	1,37 [0,93 ; 2,03]	1,53 [0,90 ; 2,58];	8,08 [-1,86 ; 18,02]	0,1447	0,0437
	>= 38 years	121	27 (22,3)	128	38 (29,7)	0,75 [0,49 ; 1,15]	0,68 [0,38 ; 1,21];	-7,37 [-18,22 ; 3,47]	0,1969	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	54 (27,0)	208	48 (23,1)	1,17 [0,84 ; 1,64]	1,23 [0,79 ; 1,93];	3,92 [-4,48 ; 12,33]	0,3634	0,1782
	>3.5	71	18 (25,4)	66	22 (33,3)	0,76 [0,45 ; 1,29]	0,68 [0,32 ; 1,42];	-7,98 [-23,20 ; 7,24]	0,3496	
Gender	Female	166	46 (27,7)	179	47 (26,3)	1,06 [0,75 ; 1,49]	1,08 [0,67 ; 1,73];	1,45 [-7,92 ; 10,83]	0,8085	0,9185
	Male	105	26 (24,8)	95	23 (24,2)	1,02 [0,63 ; 1,67]	1,03 [0,54 ; 1,96];	0,55 [-11,38 ; 12,48]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	36 (30,8)	116	33 (28,4)	1,08 [0,73 ; 1,61]	1,12 [0,64 ; 1,96];	2,32 [-9,40 ; 14,04]	0,7745	0,7649
	0	153	36 (23,5)	156	37 (23,7)	0,99 [0,66 ; 1,48]	0,99 [0,59 ; 1,67];	-0,19 [-9,66 ; 9,28]	1,0000	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	21 (19,6)	91	19 (20,9)	0,94 [0,54 ; 1,64]	0,93 [0,46 ; 1,85];	-1,25 [-12,49 ; 9,99]	0,8604	0,2840
		107	21 (19,6)	91	19 (20,9)	0,94 [0,54 ; 1,64]	0,93 [0,46 ; 1,85];	-1,25 [-12,49 ; 9,99]	0,8604	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	21 (19,6)	91	19 (20,9)	0,94 [0,54 ; 1,64]	0,93 [0,46 ; 1,85];	-1,25 [-12,49 ; 9,99]	0,8604		
		107	21 (19,6)	91	19 (20,9)	0,94 [0,54 ; 1,64]	0,93 [0,46 ; 1,85];	-1,25 [-12,49 ; 9,99]	0,8604		
		>=3	42	15 (35,7)	58	14 (24,1)	1,48 [0,80 ; 2,72]	1,75 [0,73 ; 4,18];	11,58 [-6,62 ; 29,78]	0,2653	
		42	15 (35,7)	58	14 (24,1)	1,48 [0,80 ; 2,72]	1,75 [0,73 ; 4,18];	11,58 [-6,62 ; 29,78]	0,2653		
		42	15 (35,7)	58	14 (24,1)	1,48 [0,80 ; 2,72]	1,75 [0,73 ; 4,18];	11,58 [-6,62 ; 29,78]	0,2653		
		42	15 (35,7)	58	14 (24,1)	1,48 [0,80 ; 2,72]	1,75 [0,73 ; 4,18];	11,58 [-6,62 ; 29,78]	0,2653		
	2	122	36 (29,5)	125	37 (29,6)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,58 ; 1,72];	-0,09 [-11,47 ; 11,29]	1,0000		
		122	36 (29,5)	125	37 (29,6)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,58 ; 1,72];	-0,09 [-11,47 ; 11,29]	1,0000		
Race	Other	7	1 (14,3)	8	3 (37,5)	0,38 [0,05 ; 2,88]	0,28 [0,02 ; 3,58];	-23,21 [- 65,61 ; 19,18]	0,5692	0,3251	
	White	264	71 (26,9)	266	67 (25,2)	1,07 [0,80 ; 1,42]	1,09 [0,74 ; 1,61];	1,71 [-5,77 ; 9,18]	0,6926		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	46 (25,7)	192	48 (25,0)	1,03 [0,72 ; 1,46]	1,04 [0,65 ; 1,66];	0,70 [-8,16 ; 9,56]	0,9053	0,9363
	Yes	92	26 (28,3)	82	22 (26,8)	1,05 [0,65 ; 1,71]	1,07 [0,55 ; 2,09];	1,43 [-11,86 ; 14,72]	0,8664	
Region	Eastern Europe	245	65 (26,5)	243	65 (26,7)	0,99 [0,74 ; 1,33]	0,99 [0,66 ; 1,48];	-0,22 [-8,06 ; 7,63]	1,0000	0,3398
	USA and Western Europe	26	7 (26,9)	31	5 (16,1)	1,67 [0,60 ; 4,64]	1,92 [0,53 ; 6,97];	10,79 [-10,61 ; 32,20]	0,3490	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-270: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	9 (6,0)	146	23 (15,8)	0,38 [0,18 ; 0,80]	0,34 [0,15 ; 0,77];	-9,75 [-16,78 ; -2,73]	0,0083	0,0773
	>= 38 years	121	17 (14,0)	128	20 (15,6)	0,90 [0,50 ; 1,63]	0,88 [0,44 ; 1,78];	-1,58 [-10,40 ; 7,25]	0,8588	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	19 (9,5)	208	29 (13,9)	0,68 [0,40 ; 1,18]	0,65 [0,35 ; 1,20];	-4,44 [-10,66 ; 1,78]	0,1706	0,4571
	>3.5	71	7 (9,9)	66	14 (21,2)	0,46 [0,20 ; 1,08]	0,41 [0,15 ; 1,08];	-11,35 [- 23,41 ; 0,70]	0,0955	
Gender	Female	166	19 (11,4)	179	27 (15,1)	0,76 [0,44 ; 1,31]	0,73 [0,39 ; 1,37];	-3,64 [-10,78 ; 3,50]	0,3451	0,2070
	Male	105	7 (6,7)	95	16 (16,8)	0,40 [0,17 ; 0,92]	0,35 [0,14 ; 0,90];	-10,18 [- 19,09 ; -1,26]	0,0276	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	10 (8,5)	116	17 (14,7)	0,58 [0,28 ; 1,22]	0,54 [0,24 ; 1,25];	-6,11 [-14,30 ; 2,08]	0,1576	0,8792
	0	153	16 (10,5)	156	26 (16,7)	0,63 [0,35 ; 1,12]	0,58 [0,30 ; 1,14];	-6,21 [-13,81 ; 1,39]	0,1354	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	8 (7,5)	91	15 (16,5)	0,45 [0,20 ; 1,02]	0,41 [0,17 ; 1,02];	-9,01 [-18,11 ; 0,10]	0,0734	0,2619
		107	8 (7,5)	91	15 (16,5)	0,45 [0,20 ; 1,02]	0,41 [0,17 ; 1,02];	-9,01 [-18,11 ; 0,10]	0,0734	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	8 (7,5)	91	15 (16,5)	0,45 [0,20 ; 1,02]	0,41 [0,17 ; 1,02];	-9,01 [-18,11 ; 0,10]	0,0734		
		107	8 (7,5)	91	15 (16,5)	0,45 [0,20 ; 1,02]	0,41 [0,17 ; 1,02];	-9,01 [-18,11 ; 0,10]	0,0734		
		>=3	42	5 (11,9)	58	7 (12,1)	0,99 [0,34 ; 2,90]	0,98 [0,29 ; 3,35];	-0,16 [-13,06 ; 12,73]	1,0000	
		42	5 (11,9)	58	7 (12,1)	0,99 [0,34 ; 2,90]	0,98 [0,29 ; 3,35];	-0,16 [-13,06 ; 12,73]	1,0000		
		42	5 (11,9)	58	7 (12,1)	0,99 [0,34 ; 2,90]	0,98 [0,29 ; 3,35];	-0,16 [-13,06 ; 12,73]	1,0000		
		42	5 (11,9)	58	7 (12,1)	0,99 [0,34 ; 2,90]	0,98 [0,29 ; 3,35];	-0,16 [-13,06 ; 12,73]	1,0000		
	2	122	13 (10,7)	125	21 (16,8)	0,63 [0,33 ; 1,21]	0,59 [0,28 ; 1,24];	-6,14 [-14,68 ; 2,40]	0,1969		
		122	13 (10,7)	125	21 (16,8)	0,63 [0,33 ; 1,21]	0,59 [0,28 ; 1,24];	-6,14 [-14,68 ; 2,40]	0,1969		
		122	13 (10,7)	125	21 (16,8)	0,63 [0,33 ; 1,21]	0,59 [0,28 ; 1,24];	-6,14 [-14,68 ; 2,40]	0,1969		
		122	13 (10,7)	125	21 (16,8)	0,63 [0,33 ; 1,21]	0,59 [0,28 ; 1,24];	-6,14 [-14,68 ; 2,40]	0,1969		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9860
		White	264	26 (9,8)	266	41 (15,4)	0,64 [0,40 ; 1,01]	0,60 [0,35 ; 1,01];	-5,57 [-11,20 ; 0,07]	0,0668	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	18 (10,1)	192	30 (15,6)	0,64 [0,37 ; 1,11]	0,60 [0,32 ; 1,13];	-5,57 [-12,34 ; 1,20]	0,1231	0,7535
	Yes	92	8 (8,7)	82	13 (15,9)	0,55 [0,24 ; 1,26]	0,51 [0,20 ; 1,29];	-7,16 [-16,94 ; 2,62]	0,1677	
Region	Eastern Europe	245	23 (9,4)	243	39 (16,0)	0,58 [0,36 ; 0,95]	0,54 [0,31 ; 0,94];	-6,66 [-12,55 ; -0,78]	0,0299	0,5768
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	4 (12,9)	0,89 [0,22 ; 3,64]	0,88 [0,18 ; 4,35];	-1,36 [-18,40 ; 15,67]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-271: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	60 (40,0)	146	41 (28,1)	1,42 [1,03 ; 1,97]	1,71 [1,05 ; 2,78];	11,92 [1,21 ; 22,62]	0,0371	0,4958
	>= 38 years	121	42 (34,7)	128	37 (28,9)	1,20 [0,83 ; 1,73]	1,31 [0,77 ; 2,23];	5,80 [-5,76 ; 17,36]	0,3430	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	79 (39,5)	208	60 (28,8)	1,37 [1,04 ; 1,80]	1,61 [1,07 ; 2,43];	10,65 [1,50 ; 19,81]	0,0281	0,6356
	>3.5	71	23 (32,4)	66	18 (27,3)	1,19 [0,71 ; 1,99]	1,28 [0,61 ; 2,67];	5,12 [-10,17 ; 20,42]	0,5774	
Gender	Female	166	58 (34,9)	179	53 (29,6)	1,18 [0,87 ; 1,60]	1,28 [0,81 ; 2,01];	5,33 [-4,53 ; 15,20]	0,3014	0,2498
	Male	105	44 (41,9)	95	25 (26,3)	1,59 [1,06 ; 2,39]	2,02 [1,11 ; 3,68];	15,59 [2,65 ; 28,53]	0,0254	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	44 (37,6)	116	41 (35,3)	1,06 [0,76 ; 1,49]	1,10 [0,65 ; 1,88];	2,26 [-10,10 ; 14,62]	0,7858	0,0829
	0	153	58 (37,9)	156	36 (23,1)	1,64 [1,16 ; 2,33]	2,04 [1,24 ; 3,34];	14,83 [4,69 ; 24,97]	0,0064	
	NA	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	39 (36,4)	91	30 (33,0)	1,11 [0,75 ; 1,63]	1,17 [0,65 ; 2,10];	3,48 [-9,80 ; 16,76]	0,6550	0,0697
		107	39 (36,4)	91	30 (33,0)	1,11 [0,75 ; 1,63]	1,17 [0,65 ; 2,10];	3,48 [-9,80 ; 16,76]	0,6550	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	39 (36,4)	91	30 (33,0)	1,11 [0,75 ; 1,63]	1,17 [0,65 ; 2,10];	3,48 [-9,80 ; 16,76]	0,6550	
		107	39 (36,4)	91	30 (33,0)	1,11 [0,75 ; 1,63]	1,17 [0,65 ; 2,10];	3,48 [-9,80 ; 16,76]	0,6550	
		42	22 (52,4)	58	15 (25,9)	2,03 [1,20 ; 3,42]	3,15 [1,36 ; 7,33];	26,52 [7,67 ; 45,36]	0,0113	
		42	22 (52,4)	58	15 (25,9)	2,03 [1,20 ; 3,42]	3,15 [1,36 ; 7,33];	26,52 [7,67 ; 45,36]	0,0113	
	2	42	22 (52,4)	58	15 (25,9)	2,03 [1,20 ; 3,42]	3,15 [1,36 ; 7,33];	26,52 [7,67 ; 45,36]	0,0113	
		42	22 (52,4)	58	15 (25,9)	2,03 [1,20 ; 3,42]	3,15 [1,36 ; 7,33];	26,52 [7,67 ; 45,36]	0,0113	
		122	41 (33,6)	125	33 (26,4)	1,27 [0,87 ; 1,87]	1,41 [0,82 ; 2,44];	7,21 [-4,19 ; 18,61]	0,2664	
		122	41 (33,6)	125	33 (26,4)	1,27 [0,87 ; 1,87]	1,41 [0,82 ; 2,44];	7,21 [-4,19 ; 18,61]	0,2664	
Race	Other	7	2 (28,6)	8	3 (37,5)	0,76 [0,17 ; 3,33]	0,67 [0,08 ; 5,88];	-8,93 [-56,31 ; 38,46]	1,0000	0,4589
	White	264	100 (37,9)	266	75 (28,2)	1,34 [1,05 ; 1,72]	1,55 [1,08 ; 2,24];	9,68 [1,72 ; 17,65]	0,0209	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	67 (37,4)	192	50 (26,0)	1,44 [1,06 ; 1,95]	1,70 [1,09 ; 2,64];	11,39 [1,97 ; 20,81]	0,0193	0,3213
	Yes	92	35 (38,0)	82	28 (34,1)	1,11 [0,75 ; 1,66]	1,18 [0,64 ; 2,20];	3,90 [-10,38 ; 18,17]	0,6374	
Region	Eastern Europe	245	94 (38,4)	243	71 (29,2)	1,31 [1,02 ; 1,69]	1,51 [1,03 ; 2,20];	9,15 [0,80 ; 17,50]	0,0355	0,9365
	USA and Western Europe	26	8 (30,8)	31	7 (22,6)	1,36 [0,57 ; 3,25]	1,52 [0,47 ; 4,98];	8,19 [-14,86 ; 31,24]	0,5543	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-272: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	10 (6,7)	146	15 (10,3)	0,65 [0,30 ; 1,40]	0,62 [0,27 ; 1,44];	-3,61 [-9,95 ; 2,73]	0,3004	0,3101
	>= 38 years	121	11 (9,1)	128	10 (7,8)	1,16 [0,51 ; 2,64]	1,18 [0,48 ; 2,89];	1,28 [-5,64 ; 8,20]	0,8208	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	15 (7,5)	208	19 (9,1)	0,82 [0,43 ; 1,57]	0,81 [0,40 ; 1,64];	-1,63 [-6,99 ; 3,72]	0,5942	0,8476
	>3.5	71	6 (8,5)	66	6 (9,1)	0,93 [0,32 ; 2,74]	0,92 [0,28 ; 3,02];	-0,64 [-10,12 ; 8,84]	1,0000	
Gender	Female	166	13 (7,8)	179	18 (10,1)	0,78 [0,39 ; 1,54]	0,76 [0,36 ; 1,60];	-2,22 [-8,23 ; 3,78]	0,5728	0,6420
	Male	105	8 (7,6)	95	7 (7,4)	1,03 [0,39 ; 2,74]	1,04 [0,36 ; 2,98];	0,25 [-7,05 ; 7,55]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	11 (9,4)	116	13 (11,2)	0,84 [0,39 ; 1,80]	0,82 [0,35 ; 1,92];	-1,81 [-9,61 ; 6,00]	0,6728	0,8728
	0	153	9 (5,9)	156	12 (7,7)	0,76 [0,33 ; 1,76]	0,75 [0,31 ; 1,83];	-1,81 [-7,41 ; 3,79]	0,6525	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	5 (4,7)	91	5 (5,5)	0,85 [0,25 ; 2,85]	0,84 [0,24 ; 3,01];	-0,82 [-6,98 ; 5,34]	1,0000	0,7697
		107	5 (4,7)	91	5 (5,5)	0,85 [0,25 ; 2,85]	0,84 [0,24 ; 3,01];	-0,82 [-6,98 ; 5,34]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start	>=3	107	5 (4,7)	91	5 (5,5)	0,85 [0,25 ; 2,85]	0,84 [0,24 ; 3,01];	-0,82 [-6,98 ; 5,34]	1,0000		
		107	5 (4,7)	91	5 (5,5)	0,85 [0,25 ; 2,85]	0,84 [0,24 ; 3,01];	-0,82 [-6,98 ; 5,34]	1,0000		
		42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000		
		42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000		
		42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000		
		42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000		
	2	122	12 (9,8)	125	15 (12,0)	0,82 [0,40 ; 1,68]	0,80 [0,36 ; 1,79];	-2,16 [-9,93 ; 5,61]	0,6847		
		122	12 (9,8)	125	15 (12,0)	0,82 [0,40 ; 1,68]	0,80 [0,36 ; 1,79];	-2,16 [-9,93 ; 5,61]	0,6847		
		122	12 (9,8)	125	15 (12,0)	0,82 [0,40 ; 1,68]	0,80 [0,36 ; 1,79];	-2,16 [-9,93 ; 5,61]	0,6847		
		122	12 (9,8)	125	15 (12,0)	0,82 [0,40 ; 1,68]	0,80 [0,36 ; 1,79];	-2,16 [-9,93 ; 5,61]	0,6847		
	Race	Other	7	1 (14,3)	8	1 (12,5)	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39]	1,0000	0,8198
		White	264	20 (7,6)	266	24 (9,0)	0,84 [0,48 ; 1,48]	0,83 [0,44 ; 1,54];	-1,45 [-6,14 ; 3,25]	0,6373	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	14 (7,8)	192	16 (8,3)	0,94 [0,47 ; 1,87]	0,93 [0,44 ; 1,97];	-0,51 [-6,06 ; 5,03]	1,0000	0,6122
	Yes	92	7 (7,6)	82	9 (11,0)	0,69 [0,27 ; 1,78]	0,67 [0,24 ; 1,88];	-3,37 [-12,03 ; 5,30]	0,6005	
Region	Eastern Europe	245	17 (6,9)	243	21 (8,6)	0,80 [0,43 ; 1,48]	0,79 [0,41 ; 1,53];	-1,70 [-6,46 ; 3,05]	0,5039	0,5878
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	4 (12,9)	1,19 [0,33 ; 4,31]	1,23 [0,27 ; 5,48];	2,48 [-15,73 ; 20,69]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-273: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	36 (24,0)	146	15 (10,3)	2,34 [1,34 ; 4,08]	2,76 [1,44 ; 5,30];	13,73 [5,30 ; 22,15]	0,0020	0,0252
	>= 38 years	121	15 (12,4)	128	18 (14,1)	0,88 [0,47 ; 1,67]	0,86 [0,41 ; 1,80];	-1,67 [-10,08 ; 6,75]	0,7132	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	38 (19,0)	208	22 (10,6)	1,80 [1,10 ; 2,93]	1,98 [1,13 ; 3,49];	8,42 [1,57 ; 15,28]	0,0177	0,2744
	>3.5	71	13 (18,3)	66	11 (16,7)	1,10 [0,53 ; 2,28]	1,12 [0,46 ; 2,71];	1,64 [-11,08 ; 14,36]	0,8259	
Gender	Female	166	30 (18,1)	179	23 (12,8)	1,41 [0,85 ; 2,32]	1,50 [0,83 ; 2,70];	5,22 [-2,41 ; 12,86]	0,1831	0,4952
	Male	105	21 (20,0)	95	10 (10,5)	1,90 [0,94 ; 3,83]	2,12 [0,94 ; 4,78];	9,47 [-0,36 ; 19,30]	0,0788	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	26 (22,2)	116	13 (11,2)	1,98 [1,07 ; 3,66]	2,26 [1,10 ; 4,66];	11,02 [1,54 ; 20,49]	0,0343	0,2933
	0	153	25 (16,3)	156	20 (12,8)	1,27 [0,74 ; 2,20]	1,33 [0,70 ; 2,51];	3,52 [-4,34 ; 11,38]	0,4221	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	16 (15,0)	91	13 (14,3)	1,05 [0,53 ; 2,06]	1,05 [0,48 ; 2,33];	0,67 [-9,20 ; 10,53]	1,0000	0,0482
		107	16 (15,0)	91	13 (14,3)	1,05 [0,53 ; 2,06]	1,05 [0,48 ; 2,33];	0,67 [-9,20 ; 10,53]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	16 (15,0)	91	13 (14,3)	1,05 [0,53 ; 2,06]	1,05 [0,48 ; 2,33];	0,67 [-9,20 ; 10,53]	1,0000		
		107	16 (15,0)	91	13 (14,3)	1,05 [0,53 ; 2,06]	1,05 [0,48 ; 2,33];	0,67 [-9,20 ; 10,53]	1,0000		
	>=3	42	11 (26,2)	58	4 (6,9)	3,80 [1,30 ; 11,11]	4,79 [1,40 ; 16,33];	19,29 [4,48 ; 34,10]	0,0105		
		42	11 (26,2)	58	4 (6,9)	3,80 [1,30 ; 11,11]	4,79 [1,40 ; 16,33];	19,29 [4,48 ; 34,10]	0,0105		
		42	11 (26,2)	58	4 (6,9)	3,80 [1,30 ; 11,11]	4,79 [1,40 ; 16,33];	19,29 [4,48 ; 34,10]	0,0105		
		42	11 (26,2)	58	4 (6,9)	3,80 [1,30 ; 11,11]	4,79 [1,40 ; 16,33];	19,29 [4,48 ; 34,10]	0,0105		
	2	122	24 (19,7)	125	16 (12,8)	1,54 [0,86 ; 2,75]	1,67 [0,84 ; 3,32];	6,87 [-2,30 ; 16,04]	0,1681		
		122	24 (19,7)	125	16 (12,8)	1,54 [0,86 ; 2,75]	1,67 [0,84 ; 3,32];	6,87 [-2,30 ; 16,04]	0,1681		
		122	24 (19,7)	125	16 (12,8)	1,54 [0,86 ; 2,75]	1,67 [0,84 ; 3,32];	6,87 [-2,30 ; 16,04]	0,1681		
		122	24 (19,7)	125	16 (12,8)	1,54 [0,86 ; 2,75]	1,67 [0,84 ; 3,32];	6,87 [-2,30 ; 16,04]	0,1681		
	Race	Other	7	2 (28,6)	8	2 (25,0)	1,14 [0,21 ; 6,11]	1,20 [0,12 ; 11,87];	3,57 [-41,38 ; 48,52]	1,0000	0,7078
		White	264	49 (18,6)	266	31 (11,7)	1,59 [1,05 ; 2,42]	1,73 [1,06 ; 2,81];	6,91 [0,83 ; 12,98]	0,0291	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	28 (15,6)	192	21 (10,9)	1,43 [0,84 ; 2,42]	1,51 [0,82 ; 2,77];	4,70 [-2,21 ; 11,62]	0,2197	0,6734
	Yes	92	23 (25,0)	82	12 (14,6)	1,71 [0,91 ; 3,21]	1,94 [0,90 ; 4,21];	10,37 [-1,33 ; 22,06]	0,1289	
Region	Eastern Europe	245	47 (19,2)	243	30 (12,3)	1,55 [1,02 ; 2,37]	1,69 [1,03 ; 2,77];	6,84 [0,40 ; 13,27]	0,0466	0,9758
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	3 (9,7)	1,59 [0,39 ; 6,47]	1,70 [0,34 ; 8,39];	5,71 [-11,63 ; 23,05]	0,6906	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-274: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	13 (8,7)	146	19 (13,0)	0,67 [0,34 ; 1,30]	0,63 [0,30 ; 1,34];	-4,35 [-11,42 ; 2,73]	0,2638	0,8631
	>= 38 years	121	15 (12,4)	128	22 (17,2)	0,72 [0,39 ; 1,32]	0,68 [0,34 ; 1,39];	-4,79 [-13,58 ; 4,00]	0,3730	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	22 (11,0)	208	29 (13,9)	0,79 [0,47 ; 1,33]	0,76 [0,42 ; 1,38];	-2,94 [-9,34 ; 3,46]	0,4544	0,3288
	>3.5	71	6 (8,5)	66	12 (18,2)	0,46 [0,19 ; 1,17]	0,42 [0,15 ; 1,18];	-9,73 [-21,06 ; 1,60]	0,1286	
Gender	Female	166	19 (11,4)	179	28 (15,6)	0,73 [0,43 ; 1,26]	0,70 [0,37 ; 1,30];	-4,20 [-11,39 ; 3,00]	0,2751	0,7544
	Male	105	9 (8,6)	95	13 (13,7)	0,63 [0,28 ; 1,40]	0,59 [0,24 ; 1,45];	-5,11 [-13,86 ; 3,63]	0,2669	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	14 (12,0)	116	18 (15,5)	0,77 [0,40 ; 1,48]	0,74 [0,35 ; 1,57];	-3,55 [-12,38 ; 5,28]	0,4529	0,5339
	0	153	13 (8,5)	156	23 (14,7)	0,58 [0,30 ; 1,10]	0,54 [0,26 ; 1,10];	-6,25 [-13,35 ; 0,86]	0,1102	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000	0,2803
		107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000	
		107	12 (11,2)	91	10 (11,0)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,02 [0,42 ; 2,49];	0,23 [-8,55 ; 9,00]	1,0000	
		42	2 (4,8)	58	7 (12,1)	0,39 [0,09 ; 1,80]	0,36 [0,07 ; 1,85];	-7,31 [-17,88 ; 3,26]	0,2964	
		42	2 (4,8)	58	7 (12,1)	0,39 [0,09 ; 1,80]	0,36 [0,07 ; 1,85];	-7,31 [-17,88 ; 3,26]	0,2964	
	2	42	2 (4,8)	58	7 (12,1)	0,39 [0,09 ; 1,80]	0,36 [0,07 ; 1,85];	-7,31 [-17,88 ; 3,26]	0,2964	
		42	2 (4,8)	58	7 (12,1)	0,39 [0,09 ; 1,80]	0,36 [0,07 ; 1,85];	-7,31 [-17,88 ; 3,26]	0,2964	
		122	14 (11,5)	125	24 (19,2)	0,60 [0,32 ; 1,10]	0,55 [0,27 ; 1,11];	-7,72 [-16,65 ; 1,20]	0,1128	
		122	14 (11,5)	125	24 (19,2)	0,60 [0,32 ; 1,10]	0,55 [0,27 ; 1,11];	-7,72 [-16,65 ; 1,20]	0,1128	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	2 (25,0)	0,57 [0,06 ; 5,03]	0,50 [0,04 ; 7,10];	-10,71 [- 50,37 ; 28,94]	1,0000	0,8610
	White	264	27 (10,2)	266	39 (14,7)	0,70 [0,44 ; 1,11]	0,66 [0,39 ; 1,12];	-4,43 [-10,04 ; 1,17]	0,1477	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	17 (9,5)	192	29 (15,1)	0,63 [0,36 ; 1,10]	0,59 [0,31 ; 1,12];	-5,61 [-12,25 ; 1,03]	0,1159	0,5896
	Yes	92	11 (12,0)	82	12 (14,6)	0,82 [0,38 ; 1,75]	0,79 [0,33 ; 1,91];	-2,68 [-12,80 ; 7,45]	0,6579	
Region	Eastern Europe	245	25 (10,2)	243	34 (14,0)	0,73 [0,45 ; 1,18]	0,70 [0,40 ; 1,21];	-3,79 [-9,57 ; 1,99]	0,2137	0,6041
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	7 (22,6)	0,51 [0,15 ; 1,78]	0,45 [0,10 ; 1,94];	-11,04 [-30,21 ; 8,13]	0,3185	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-275: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	38 (25,3)	146	24 (16,4)	1,54 [0,98 ; 2,43]	1,72 [0,97 ; 3,06];	8,89 [-0,30 ; 18,09]	0,0646	0,3352
	>= 38 years	121	25 (20,7)	128	24 (18,8)	1,10 [0,67 ; 1,82]	1,13 [0,60 ; 2,11];	1,91 [-7,98 ; 11,80]	0,7512	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	47 (23,5)	208	34 (16,3)	1,44 [0,97 ; 2,14]	1,57 [0,96 ; 2,57];	7,15 [-0,58 ; 14,89]	0,0822	0,4299
	>3.5	71	16 (22,5)	66	14 (21,2)	1,06 [0,56 ; 2,00]	1,08 [0,48 ; 2,43];	1,32 [-12,52 ; 15,17]	1,0000	
Gender	Female	166	37 (22,3)	179	30 (16,8)	1,33 [0,86 ; 2,05]	1,42 [0,83 ; 2,44];	5,53 [-2,84 ; 13,90]	0,2210	0,9604
	Male	105	26 (24,8)	95	18 (18,9)	1,31 [0,77 ; 2,23]	1,41 [0,71 ; 2,77];	5,81 [-5,60 ; 17,23]	0,3933	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	32 (27,4)	116	25 (21,6)	1,27 [0,80 ; 2,00]	1,37 [0,75 ; 2,50];	5,80 [-5,21 ; 16,81]	0,3609	0,8166
	0	153	31 (20,3)	156	23 (14,7)	1,37 [0,84 ; 2,25]	1,47 [0,81 ; 2,66];	5,52 [-2,94 ; 13,97]	0,2317	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	22 (20,6)	91	9 (9,9)	2,08 [1,01 ; 4,29]	2,36 [1,03 ; 5,42];	10,67 [0,86 ; 20,48]	0,0495	0,9944
		107	22 (20,6)	91	9 (9,9)	2,08 [1,01 ; 4,29]	2,36 [1,03 ; 5,42];	10,67 [0,86 ; 20,48]	0,0495	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	22 (20,6)	91	9 (9,9)	2,08 [1,01 ; 4,29]	2,36 [1,03 ; 5,42];	10,67 [0,86 ; 20,48]	0,0495	
		107	22 (20,6)	91	9 (9,9)	2,08 [1,01 ; 4,29]	2,36 [1,03 ; 5,42];	10,67 [0,86 ; 20,48]	0,0495	
	>=3	42	15 (35,7)	58	10 (17,2)	2,07 [1,03 ; 4,15]	2,67 [1,05 ; 6,75];	18,47 [1,02 ; 35,92]	0,0599	
		42	15 (35,7)	58	10 (17,2)	2,07 [1,03 ; 4,15]	2,67 [1,05 ; 6,75];	18,47 [1,02 ; 35,92]	0,0599	
		42	15 (35,7)	58	10 (17,2)	2,07 [1,03 ; 4,15]	2,67 [1,05 ; 6,75];	18,47 [1,02 ; 35,92]	0,0599	
		42	15 (35,7)	58	10 (17,2)	2,07 [1,03 ; 4,15]	2,67 [1,05 ; 6,75];	18,47 [1,02 ; 35,92]	0,0599	
	2	122	26 (21,3)	125	29 (23,2)	0,92 [0,58 ; 1,47]	0,90 [0,49 ; 1,63];	-1,89 [-12,26 ; 8,48]	0,7611	
		122	26 (21,3)	125	29 (23,2)	0,92 [0,58 ; 1,47]	0,90 [0,49 ; 1,63];	-1,89 [-12,26 ; 8,48]	0,7611	
122		26 (21,3)	125	29 (23,2)	0,92 [0,58 ; 1,47]	0,90 [0,49 ; 1,63];	-1,89 [-12,26 ; 8,48]	0,7611		
122		26 (21,3)	125	29 (23,2)	0,92 [0,58 ; 1,47]	0,90 [0,49 ; 1,63];	-1,89 [-12,26 ; 8,48]	0,7611		
Race	Other	7	1 (14,3)	8	0 (0,0)	3,38 [0,16 ; 71,67]	3,92 [0,14 ; 112,90];	13,19 [-17,72 ; 44,11]	0,4667	0,9854
	White	264	62 (23,5)	266	48 (18,0)	1,30 [0,93 ; 1,82]	1,39 [0,91 ; 2,13];	5,44 [-1,45 ; 12,33]	0,1343	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	37 (20,7)	192	31 (16,1)	1,28 [0,83 ; 1,97]	1,35 [0,80 ; 2,29];	4,52 [-3,37 ; 12,42]	0,2843	0,8584
	Yes	92	26 (28,3)	82	17 (20,7)	1,36 [0,80 ; 2,33]	1,51 [0,75 ; 3,04];	7,53 [-5,18 ; 20,24]	0,2926	
Region	Eastern Europe	245	58 (23,7)	243	47 (19,3)	1,22 [0,87 ; 1,72]	1,29 [0,84 ; 2,00];	4,33 [-2,95 ; 11,61]	0,2711	0,1435
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	1 (3,2)	5,96 [0,74 ; 47,85]	7,14 [0,78 ; 65,65];	16,00 [-0,37 ; 32,38]	0,0828	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-276: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	21 (14,0)	146	26 (17,8)	0,79 [0,46 ; 1,33]	0,75 [0,40 ; 1,41];	-3,81 [-12,14 ; 4,52]	0,4274	0,5514
	>= 38 years	121	18 (14,9)	128	19 (14,8)	1,00 [0,55 ; 1,82]	1,00 [0,50 ; 2,02];	0,03 [-8,81 ; 8,87]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	26 (13,0)	208	35 (16,8)	0,77 [0,48 ; 1,23]	0,74 [0,43 ; 1,28];	-3,83 [-10,72 ; 3,07]	0,3313	0,3252
	>3.5	71	13 (18,3)	66	10 (15,2)	1,21 [0,57 ; 2,57]	1,26 [0,51 ; 3,09];	3,16 [-9,32 ; 15,64]	0,6543	
Gender	Female	166	29 (17,5)	179	34 (19,0)	0,92 [0,59 ; 1,44]	0,90 [0,52 ; 1,56];	-1,52 [-9,67 ; 6,62]	0,7808	0,8138
	Male	105	10 (9,5)	95	11 (11,6)	0,82 [0,37 ; 1,85]	0,80 [0,33 ; 1,99];	-2,06 [-10,59 ; 6,48]	0,6522	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	21 (17,9)	116	19 (16,4)	1,10 [0,62 ; 1,93]	1,12 [0,56 ; 2,21];	1,57 [-8,11 ; 11,25]	0,8623	0,2800
	0	153	18 (11,8)	156	26 (16,7)	0,71 [0,40 ; 1,23]	0,67 [0,35 ; 1,27];	-4,90 [-12,66 ; 2,86]	0,2555	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	16 (15,0)	91	8 (8,8)	1,70 [0,76 ; 3,79]	1,82 [0,74 ; 4,48];	6,16 [-2,75 ; 15,08]	0,1990	0,0514
		107	16 (15,0)	91	8 (8,8)	1,70 [0,76 ; 3,79]	1,82 [0,74 ; 4,48];	6,16 [-2,75 ; 15,08]	0,1990	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	16 (15,0)	91	8 (8,8)	1,70 [0,76 ; 3,79]	1,82 [0,74 ; 4,48];	6,16 [-2,75 ; 15,08]	0,1990		
		107	16 (15,0)	91	8 (8,8)	1,70 [0,76 ; 3,79]	1,82 [0,74 ; 4,48];	6,16 [-2,75 ; 15,08]	0,1990		
		>=3	42	5 (11,9)	58	14 (24,1)	0,49 [0,19 ; 1,26]	0,42 [0,14 ; 1,29];	-12,23 [- 26,97 ; 2,50]	0,1958	
		42	5 (11,9)	58	14 (24,1)	0,49 [0,19 ; 1,26]	0,42 [0,14 ; 1,29];	-12,23 [- 26,97 ; 2,50]	0,1958		
		42	5 (11,9)	58	14 (24,1)	0,49 [0,19 ; 1,26]	0,42 [0,14 ; 1,29];	-12,23 [- 26,97 ; 2,50]	0,1958		
		42	5 (11,9)	58	14 (24,1)	0,49 [0,19 ; 1,26]	0,42 [0,14 ; 1,29];	-12,23 [- 26,97 ; 2,50]	0,1958		
	2	122	18 (14,8)	125	23 (18,4)	0,80 [0,46 ; 1,41]	0,77 [0,39 ; 1,51];	-3,65 [-12,91 ; 5,61]	0,4959		
		122	18 (14,8)	125	23 (18,4)	0,80 [0,46 ; 1,41]	0,77 [0,39 ; 1,51];	-3,65 [-12,91 ; 5,61]	0,4959		
		122	18 (14,8)	125	23 (18,4)	0,80 [0,46 ; 1,41]	0,77 [0,39 ; 1,51];	-3,65 [-12,91 ; 5,61]	0,4959		
		122	18 (14,8)	125	23 (18,4)	0,80 [0,46 ; 1,41]	0,77 [0,39 ; 1,51];	-3,65 [-12,91 ; 5,61]	0,4959		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17]	1,0000	0,9999
		White	264	39 (14,8)	266	45 (16,9)	0,87 [0,59 ; 1,29]	0,85 [0,53 ; 1,36];	-2,14 [-8,36 ; 4,07]	0,5525	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	27 (15,1)	192	32 (16,7)	0,91 [0,57 ; 1,45]	0,89 [0,51 ; 1,55];	-1,58 [-9,02 ; 5,85]	0,7766	0,8297
	Yes	92	12 (13,0)	82	13 (15,9)	0,82 [0,40 ; 1,70]	0,80 [0,34 ; 1,86];	-2,81 [-13,29 ; 7,67]	0,6677	
Region	Eastern Europe	245	35 (14,3)	243	39 (16,0)	0,89 [0,58 ; 1,36]	0,87 [0,53 ; 1,43];	-1,76 [-8,13 ; 4,60]	0,6152	0,8572
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	6 (19,4)	0,79 [0,25 ; 2,52]	0,76 [0,19 ; 3,04];	-3,97 [-23,61 ; 15,67]	0,7412	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-277: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	43 (28,7)	146	35 (24,0)	1,20 [0,81 ; 1,75]	1,27 [0,76 ; 2,14];	4,69 [-5,32 ; 14,71]	0,4287	0,3975
	>= 38 years	121	30 (24,8)	128	34 (26,6)	0,93 [0,61 ; 1,43]	0,91 [0,52 ; 1,61];	-1,77 [-12,62 ; 9,08]	0,7734	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	53 (26,5)	208	49 (23,6)	1,12 [0,80 ; 1,57]	1,17 [0,75 ; 1,83];	2,94 [-5,46 ; 11,35]	0,4955	0,5486
	>3.5	71	20 (28,2)	66	20 (30,3)	0,93 [0,55 ; 1,57]	0,90 [0,43 ; 1,88];	-2,13 [-17,38 ; 13,11]	0,8517	
Gender	Female	166	48 (28,9)	179	43 (24,0)	1,20 [0,85 ; 1,71]	1,29 [0,80 ; 2,08];	4,89 [-4,42 ; 14,21]	0,3292	0,2837
	Male	105	25 (23,8)	95	26 (27,4)	0,87 [0,54 ; 1,40]	0,83 [0,44 ; 1,57];	-3,56 [-15,67 ; 8,56]	0,6271	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	33 (28,2)	116	32 (27,6)	1,02 [0,68 ; 1,55]	1,03 [0,58 ; 1,83];	0,62 [-10,90 ; 12,14]	1,0000	0,7955
	0	153	40 (26,1)	156	37 (23,7)	1,10 [0,75 ; 1,62]	1,14 [0,68 ; 1,91];	2,43 [-7,22 ; 12,07]	0,6935	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	21 (19,6)	91	25 (27,5)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,64 [0,33 ; 1,25];	-7,85 [-19,71 ; 4,02]	0,2375	0,1014
		107	21 (19,6)	91	25 (27,5)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,64 [0,33 ; 1,25];	-7,85 [-19,71 ; 4,02]	0,2375	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	21 (19,6)	91	25 (27,5)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,64 [0,33 ; 1,25];	-7,85 [-19,71 ; 4,02]	0,2375	
		107	21 (19,6)	91	25 (27,5)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,64 [0,33 ; 1,25];	-7,85 [-19,71 ; 4,02]	0,2375	
	>=3	42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770	
		42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770	
		42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770	
		42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770	
	2	122	37 (30,3)	125	29 (23,2)	1,31 [0,86 ; 1,98]	1,44 [0,82 ; 2,54];	7,13 [-3,89 ; 18,14]	0,2501	
		122	37 (30,3)	125	29 (23,2)	1,31 [0,86 ; 1,98]	1,44 [0,82 ; 2,54];	7,13 [-3,89 ; 18,14]	0,2501	
		122	37 (30,3)	125	29 (23,2)	1,31 [0,86 ; 1,98]	1,44 [0,82 ; 2,54];	7,13 [-3,89 ; 18,14]	0,2501	
		122	37 (30,3)	125	29 (23,2)	1,31 [0,86 ; 1,98]	1,44 [0,82 ; 2,54];	7,13 [-3,89 ; 18,14]	0,2501	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	1 (12,5)	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39]	1,0000	0,9587
	White	264	72 (27,3)	266	68 (25,6)	1,07 [0,80 ; 1,42]	1,09 [0,74 ; 1,61];	1,71 [-5,80 ; 9,21]	0,6939	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	50 (27,9)	192	49 (25,5)	1,09 [0,78 ; 1,53]	1,13 [0,71 ; 1,79];	2,41 [-6,60 ; 11,42]	0,6392	0,8363
	Yes	92	23 (25,0)	82	20 (24,4)	1,03 [0,61 ; 1,72]	1,03 [0,52 ; 2,06];	0,61 [-12,22 ; 13,44]	1,0000	
Region	Eastern Europe	245	70 (28,6)	243	67 (27,6)	1,04 [0,78 ; 1,38]	1,05 [0,71 ; 1,56];	1,00 [-6,97 ; 8,97]	0,8406	0,5393
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	2 (6,5)	1,79 [0,32 ; 9,90]	1,89 [0,29 ; 12,28];	5,09 [-9,93 ; 20,11]	0,6511	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-278: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	18 (12,0)	146	13 (8,9)	1,35 [0,69 ; 2,65]	1,40 [0,66 ; 2,96];	3,10 [-3,86 ; 10,05]	0,4496	0,3813
	>= 38 years	121	17 (14,0)	128	20 (15,6)	0,90 [0,50 ; 1,63]	0,88 [0,44 ; 1,78];	-1,58 [-10,40 ; 7,25]	0,8588	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	24 (12,0)	208	23 (11,1)	1,09 [0,63 ; 1,86]	1,10 [0,60 ; 2,01];	0,94 [-5,26 ; 7,14]	0,8769	0,9031
	>3.5	71	11 (15,5)	66	10 (15,2)	1,02 [0,46 ; 2,25]	1,03 [0,40 ; 2,60];	0,34 [-11,73 ; 12,41]	1,0000	
Gender	Female	166	21 (12,7)	179	24 (13,4)	0,94 [0,55 ; 1,63]	0,94 [0,50 ; 1,75];	-0,76 [-7,86 ; 6,35]	0,8739	0,4166
	Male	105	14 (13,3)	95	9 (9,5)	1,41 [0,64 ; 3,10]	1,47 [0,61 ; 3,57];	3,86 [-4,91 ; 12,63]	0,5067	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	12 (10,3)	116	13 (11,2)	0,92 [0,44 ; 1,92]	0,91 [0,39 ; 2,08];	-0,95 [-8,90 ; 7,00]	0,8356	0,6699
	0	153	22 (14,4)	156	20 (12,8)	1,12 [0,64 ; 1,97]	1,14 [0,60 ; 2,19];	1,56 [-6,09 ; 9,20]	0,7414	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566	0,8895
		107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566		
		107	13 (12,1)	91	9 (9,9)	1,23 [0,55 ; 2,74]	1,26 [0,51 ; 3,10];	2,26 [-6,45 ; 10,97]	0,6566		
		>=3	42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000	
		42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000		
		42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000		
		42	4 (9,5)	58	5 (8,6)	1,10 [0,32 ; 3,87]	1,12 [0,28 ; 4,43];	0,90 [-10,54 ; 12,35]	1,0000		
	2	122	18 (14,8)	125	19 (15,2)	0,97 [0,54 ; 1,76]	0,97 [0,48 ; 1,94];	-0,45 [-9,35 ; 8,45]	1,0000		
		122	18 (14,8)	125	19 (15,2)	0,97 [0,54 ; 1,76]	0,97 [0,48 ; 1,94];	-0,45 [-9,35 ; 8,45]	1,0000		
	122	18 (14,8)	125	19 (15,2)	0,97 [0,54 ; 1,76]	0,97 [0,48 ; 1,94];	-0,45 [-9,35 ; 8,45]	1,0000			
	122	18 (14,8)	125	19 (15,2)	0,97 [0,54 ; 1,76]	0,97 [0,48 ; 1,94];	-0,45 [-9,35 ; 8,45]	1,0000			
Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9854	
	White	264	35 (13,3)	266	31 (11,7)	1,14 [0,72 ; 1,79]	1,16 [0,69 ; 1,94];	1,60 [-4,02 ; 7,23]	0,6008		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	29 (16,2)	192	18 (9,4)	1,73 [1,00 ; 3,00]	1,87 [1,00 ; 3,50];	6,83 [0,03 ; 13,62]	0,0604	0,0036
	Yes	92	6 (6,5)	82	15 (18,3)	0,36 [0,15 ; 0,88]	0,31 [0,11 ; 0,85];	-11,77 [-21,54 ; -2,00]	0,0204	
Region	Eastern Europe	245	31 (12,7)	243	26 (10,7)	1,18 [0,72 ; 1,93]	1,21 [0,69 ; 2,10];	1,95 [-3,74 ; 7,65]	0,5734	0,3761
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	7 (22,6)	0,68 [0,22 ; 2,07]	0,62 [0,16 ; 2,42];	-7,20 [-27,42 ; 13,03]	0,7375	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-279: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	38 (25,3)	146	25 (17,1)	1,48 [0,94 ; 2,32]	1,64 [0,93 ; 2,89];	8,21 [-1,05 ; 17,47]	0,0902	0,7280
	>= 38 years	121	27 (22,3)	128	17 (13,3)	1,68 [0,97 ; 2,92]	1,88 [0,96 ; 3,65];	9,03 [-0,43 ; 18,50]	0,0689	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	52 (26,0)	208	33 (15,9)	1,64 [1,11 ; 2,42]	1,86 [1,14 ; 3,04];	10,13 [2,29 ; 17,98]	0,0145	0,6561
	>3.5	71	13 (18,3)	66	9 (13,6)	1,34 [0,61 ; 2,93]	1,42 [0,56 ; 3,58];	4,67 [-7,55 ; 16,90]	0,4934	
Gender	Female	166	41 (24,7)	179	29 (16,2)	1,52 [1,00 ; 2,33]	1,70 [1,00 ; 2,89];	8,50 [0,00 ; 16,99]	0,0605	0,8117
	Male	105	24 (22,9)	95	13 (13,7)	1,67 [0,90 ; 3,09]	1,87 [0,89 ; 3,92];	9,17 [-1,42 ; 19,77]	0,1041	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	27 (23,1)	116	22 (19,0)	1,22 [0,74 ; 2,01]	1,28 [0,68 ; 2,41];	4,11 [-6,34 ; 14,56]	0,5207	0,1971
	0	153	38 (24,8)	156	20 (12,8)	1,94 [1,18 ; 3,17]	2,25 [1,24 ; 4,08];	12,02 [3,39 ; 20,64]	0,0085	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	30 (28,0)	91	12 (13,2)	2,13 [1,16 ; 3,91]	2,56 [1,22 ; 5,37];	14,85 [3,86 ; 25,84]	0,0142	0,1513
		107	30 (28,0)	91	12 (13,2)	2,13 [1,16 ; 3,91]	2,56 [1,22 ; 5,37];	14,85 [3,86 ; 25,84]	0,0142	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		107	30 (28,0)	91	12 (13,2)	2,13 [1,16 ; 3,91]	2,56 [1,22 ; 5,37];	14,85 [3,86 ; 25,84]	0,0142	
		107	30 (28,0)	91	12 (13,2)	2,13 [1,16 ; 3,91]	2,56 [1,22 ; 5,37];	14,85 [3,86 ; 25,84]	0,0142	
	>=3	42	12 (28,6)	58	15 (25,9)	1,10 [0,58 ; 2,11]	1,15 [0,47 ; 2,79];	2,71 [-15,00 ; 20,42]	0,8215	
		42	12 (28,6)	58	15 (25,9)	1,10 [0,58 ; 2,11]	1,15 [0,47 ; 2,79];	2,71 [-15,00 ; 20,42]	0,8215	
		42	12 (28,6)	58	15 (25,9)	1,10 [0,58 ; 2,11]	1,15 [0,47 ; 2,79];	2,71 [-15,00 ; 20,42]	0,8215	
		42	12 (28,6)	58	15 (25,9)	1,10 [0,58 ; 2,11]	1,15 [0,47 ; 2,79];	2,71 [-15,00 ; 20,42]	0,8215	
	2	122	23 (18,9)	125	15 (12,0)	1,57 [0,86 ; 2,86]	1,70 [0,84 ; 3,45];	6,85 [-2,13 ; 15,83]	0,1595	
		122	23 (18,9)	125	15 (12,0)	1,57 [0,86 ; 2,86]	1,70 [0,84 ; 3,45];	6,85 [-2,13 ; 15,83]	0,1595	
		122	23 (18,9)	125	15 (12,0)	1,57 [0,86 ; 2,86]	1,70 [0,84 ; 3,45];	6,85 [-2,13 ; 15,83]	0,1595	
		122	23 (18,9)	125	15 (12,0)	1,57 [0,86 ; 2,86]	1,70 [0,84 ; 3,45];	6,85 [-2,13 ; 15,83]	0,1595	
Race	Other	7	2 (28,6)	8	1 (12,5)	2,29 [0,26 ; 20,13]	2,80 [0,20 ; 40,06];	16,07 [-24,49 ; 56,63]	0,5692	0,7301
	White	264	63 (23,9)	266	41 (15,4)	1,55 [1,09 ; 2,21]	1,72 [1,11 ; 2,66];	8,45 [1,72 ; 15,18]	0,0161	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	37 (20,7)	192	31 (16,1)	1,28 [0,83 ; 1,97]	1,35 [0,80 ; 2,29];	4,52 [-3,37 ; 12,42]	0,2843	0,1443
	Yes	92	28 (30,4)	82	11 (13,4)	2,27 [1,21 ; 4,26]	2,82 [1,30 ; 6,13];	17,02 [5,07 ; 28,97]	0,0103	
Region	Eastern Europe	245	57 (23,3)	243	37 (15,2)	1,53 [1,05 ; 2,22]	1,69 [1,07 ; 2,67];	8,04 [1,08 ; 15,00]	0,0290	0,6818
	USA and Western Europe	26	8 (30,8)	31	5 (16,1)	1,91 [0,71 ; 5,13]	2,31 [0,65 ; 8,22];	14,64 [-7,32 ; 36,60]	0,2198	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-280: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustand*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	16 (10,7)	146	19 (13,0)	0,82 [0,44 ; 1,53]	0,80 [0,39 ; 1,62];	-2,35 [-9,71 ; 5,01]	0,5913	0,8730
	>= 38 years	121	10 (8,3)	128	14 (10,9)	0,76 [0,35 ; 1,64]	0,73 [0,31 ; 1,72];	-2,67 [-9,97 ; 4,63]	0,5246	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	23 (11,5)	208	30 (14,4)	0,80 [0,48 ; 1,32]	0,77 [0,43 ; 1,38];	-2,92 [-9,43 ; 3,58]	0,4617	0,8555
	>3.5	71	3 (4,2)	66	3 (4,5)	0,93 [0,19 ; 4,45]	0,93 [0,18 ; 4,76];	-0,32 [-7,19 ; 6,55]	1,0000	
Gender	Female	166	17 (10,2)	179	21 (11,7)	0,87 [0,48 ; 1,60]	0,86 [0,44 ; 1,69];	-1,49 [-8,09 ; 5,10]	0,7319	0,6289
	Male	105	9 (8,6)	95	12 (12,6)	0,68 [0,30 ; 1,54]	0,65 [0,26 ; 1,62];	-4,06 [-12,62 ; 4,50]	0,3666	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	13 (11,1)	116	16 (13,8)	0,81 [0,41 ; 1,60]	0,78 [0,36 ; 1,71];	-2,68 [-11,16 ; 5,79]	0,5581	0,9477
	0	153	13 (8,5)	156	17 (10,9)	0,78 [0,39 ; 1,55]	0,76 [0,36 ; 1,62];	-2,40 [-8,99 ; 4,19]	0,5656	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	7 (6,5)	91	8 (8,8)	0,74 [0,28 ; 1,97]	0,73 [0,25 ; 2,09];	-2,25 [-9,72 ; 5,22]	0,5981	0,7994
		107	7 (6,5)	91	8 (8,8)	0,74 [0,28 ; 1,97]	0,73 [0,25 ; 2,09];	-2,25 [-9,72 ; 5,22]	0,5981	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	7 (6,5)	91	8 (8,8)	0,74 [0,28 ; 1,97]	0,73 [0,25 ; 2,09];	-2,25 [-9,72 ; 5,22]	0,5981	
		107	7 (6,5)	91	8 (8,8)	0,74 [0,28 ; 1,97]	0,73 [0,25 ; 2,09];	-2,25 [-9,72 ; 5,22]	0,5981	
		42	4 (9,5)	58	9 (15,5)	0,61 [0,20 ; 1,86]	0,57 [0,16 ; 2,00];	-5,99 [-18,86 ; 6,88]	0,5489	
		42	4 (9,5)	58	9 (15,5)	0,61 [0,20 ; 1,86]	0,57 [0,16 ; 2,00];	-5,99 [-18,86 ; 6,88]	0,5489	
	2	42	4 (9,5)	58	9 (15,5)	0,61 [0,20 ; 1,86]	0,57 [0,16 ; 2,00];	-5,99 [-18,86 ; 6,88]	0,5489	
		42	4 (9,5)	58	9 (15,5)	0,61 [0,20 ; 1,86]	0,57 [0,16 ; 2,00];	-5,99 [-18,86 ; 6,88]	0,5489	
		122	15 (12,3)	125	16 (12,8)	0,96 [0,50 ; 1,86]	0,96 [0,45 ; 2,03];	-0,50 [-8,77 ; 7,76]	1,0000	
		122	15 (12,3)	125	16 (12,8)	0,96 [0,50 ; 1,86]	0,96 [0,45 ; 2,03];	-0,50 [-8,77 ; 7,76]	1,0000	
Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9864
	White	264	26 (9,8)	266	32 (12,0)	0,82 [0,50 ; 1,33]	0,80 [0,46 ; 1,38];	-2,18 [-7,49 ; 3,13]	0,4871	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	17 (9,5)	192	22 (11,5)	0,83 [0,46 ; 1,51]	0,81 [0,42 ; 1,58];	-1,96 [-8,19 ; 4,26]	0,6126	0,8070
	Yes	92	9 (9,8)	82	11 (13,4)	0,73 [0,32 ; 1,67]	0,70 [0,27 ; 1,78];	-3,63 [-13,19 ; 5,92]	0,4840	
Region	Eastern Europe	245	24 (9,8)	243	29 (11,9)	0,82 [0,49 ; 1,37]	0,80 [0,45 ; 1,42];	-2,14 [-7,66 ; 3,38]	0,4701	0,7126
	USA and Western Europe	26	2 (7,7)	31	4 (12,9)	0,60 [0,12 ; 3,00]	0,56 [0,09 ; 3,35];	-5,21 [-20,84 ; 10,42]	0,6779	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-281: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	70 (46,7)	146	60 (41,1)	1,14 [0,88 ; 1,47]	1,25 [0,79 ; 1,99];	5,57 [-5,72 ; 16,86]	0,3507	0,2362
	>= 38 years	121	54 (44,6)	128	63 (49,2)	0,91 [0,70 ; 1,18]	0,83 [0,51 ; 1,37];	-4,59 [-16,98 ; 7,80]	0,5257	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	92 (46,0)	208	88 (42,3)	1,09 [0,87 ; 1,35]	1,16 [0,79 ; 1,72];	3,69 [-5,94 ; 13,33]	0,4857	0,2372
	>3.5	71	32 (45,1)	66	35 (53,0)	0,85 [0,60 ; 1,20]	0,73 [0,37 ; 1,42];	-7,96 [-24,66 ; 8,74]	0,3947	
Gender	Female	166	78 (47,0)	179	85 (47,5)	0,99 [0,79 ; 1,24]	0,98 [0,64 ; 1,50];	-0,50 [-11,04 ; 10,05]	1,0000	0,6175
	Male	105	46 (43,8)	95	38 (40,0)	1,10 [0,79 ; 1,52]	1,17 [0,67 ; 2,05];	3,81 [-9,87 ; 17,49]	0,6672	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	62 (53,0)	116	54 (46,6)	1,14 [0,88 ; 1,48]	1,29 [0,77 ; 2,17];	6,44 [-6,37 ; 19,25]	0,3601	0,2487
	0	153	61 (39,9)	156	68 (43,6)	0,91 [0,70 ; 1,19]	0,86 [0,55 ; 1,35];	-3,72 [-14,71 ; 7,27]	0,5643	
	NA	1	1 (100,0)	2	1 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	50 (46,7)	91	40 (44,0)	1,06 [0,78 ; 1,45]	1,12 [0,64 ; 1,96];	2,77 [-11,13 ; 16,68]	0,7749	0,9539
		107	50 (46,7)	91	40 (44,0)	1,06 [0,78 ; 1,45]	1,12 [0,64 ; 1,96];	2,77 [-11,13 ; 16,68]	0,7749	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	50 (46,7)	91	40 (44,0)	1,06 [0,78 ; 1,45]	1,12 [0,64 ; 1,96];	2,77 [-11,13 ; 16,68]	0,7749		
		107	50 (46,7)	91	40 (44,0)	1,06 [0,78 ; 1,45]	1,12 [0,64 ; 1,96];	2,77 [-11,13 ; 16,68]	0,7749		
		>=3	42	22 (52,4)	58	29 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
		42	22 (52,4)	58	29 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA		
		42	22 (52,4)	58	29 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA		
		42	22 (52,4)	58	29 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA		
	2	122	52 (42,6)	125	54 (43,2)	0,99 [0,74 ; 1,32]	0,98 [0,59 ; 1,62];	-0,58 [-12,92 ; 11,77]	1,0000		
		122	52 (42,6)	125	54 (43,2)	0,99 [0,74 ; 1,32]	0,98 [0,59 ; 1,62];	-0,58 [-12,92 ; 11,77]	1,0000		
Race	Other	7	2 (28,6)	8	4 (50,0)	0,57 [0,15 ; 2,23]	0,40 [0,05 ; 3,42];	-21,43 [- 69,60 ; 26,74]	0,6084	0,4003	
	White	264	122 (46,2)	266	119 (44,7)	1,03 [0,86 ; 1,24]	1,06 [0,75 ; 1,49];	1,48 [-7,00 ; 9,95]	0,7936		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	79 (44,1)	192	85 (44,3)	1,00 [0,79 ; 1,25]	0,99 [0,66 ; 1,50];	-0,14 [-10,25 ; 9,98]	1,0000	0,7737
	Yes	92	45 (48,9)	82	38 (46,3)	1,06 [0,77 ; 1,44]	1,11 [0,61 ; 2,01];	2,57 [-12,29 ; 17,43]	0,7628	
Region	Eastern Europe	245	113 (46,1)	243	111 (45,7)	1,01 [0,83 ; 1,22]	1,02 [0,71 ; 1,45];	0,44 [-8,40 ; 9,29]	0,9279	0,8146
	USA and Western Europe	26	11 (42,3)	31	12 (38,7)	1,09 [0,58 ; 2,05]	1,16 [0,40 ; 3,36];	3,60 [-21,99 ; 29,18]	0,7937	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-282: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	17 (11,3)	146	34 (23,3)	0,49 [0,28 ; 0,83]	0,42 [0,22 ; 0,79];	-11,95 [- 20,48 ; -3,43]	0,0085	0,0595
	>= 38 years	121	31 (25,6)	128	35 (27,3)	0,94 [0,62 ; 1,42]	0,92 [0,52 ; 1,61];	-1,72 [-12,68 ; 9,24]	0,7757	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	31 (15,5)	208	54 (26,0)	0,60 [0,40 ; 0,89]	0,52 [0,32 ; 0,86];	-10,46 [- 18,25 ; -2,67]	0,0104	0,1272
	>3.5	71	17 (23,9)	66	15 (22,7)	1,05 [0,57 ; 1,94]	1,07 [0,48 ; 2,37];	1,22 [-12,95 ; 15,38]	1,0000	
Gender	Female	166	29 (17,5)	179	42 (23,5)	0,74 [0,49 ; 1,14]	0,69 [0,41 ; 1,17];	-5,99 [-14,47 ; 2,49]	0,1842	0,6477
	Male	105	19 (18,1)	95	27 (28,4)	0,64 [0,38 ; 1,07]	0,56 [0,29 ; 1,08];	-10,33 [- 22,01 ; 1,36]	0,0941	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	18 (15,4)	116	30 (25,9)	0,59 [0,35 ; 1,01]	0,52 [0,27 ; 1,00];	-10,48 [- 20,78 ; -0,17]	0,0531	0,4225
	0	153	30 (19,6)	156	39 (25,0)	0,78 [0,52 ; 1,19]	0,73 [0,43 ; 1,25];	-5,39 [-14,65 ; 3,87]	0,2764	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	20 (18,7)	91	24 (26,4)	0,71 [0,42 ; 1,20]	0,64 [0,33 ; 1,26];	-7,68 [-19,37 ; 4,00]	0,2309	0,9582
		107	20 (18,7)	91	24 (26,4)	0,71 [0,42 ; 1,20]	0,64 [0,33 ; 1,26];	-7,68 [-19,37 ; 4,00]	0,2309	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	20 (18,7)	91	24 (26,4)	0,71 [0,42 ; 1,20]	0,64 [0,33 ; 1,26];	-7,68 [-19,37 ; 4,00]	0,2309		
		107	20 (18,7)	91	24 (26,4)	0,71 [0,42 ; 1,20]	0,64 [0,33 ; 1,26];	-7,68 [-19,37 ; 4,00]	0,2309		
		>=3	42	7 (16,7)	58	14 (24,1)	0,69 [0,31 ; 1,56]	0,63 [0,23 ; 1,73];	-7,47 [-23,23 ; 8,29]	0,4588	
		42	7 (16,7)	58	14 (24,1)	0,69 [0,31 ; 1,56]	0,63 [0,23 ; 1,73];	-7,47 [-23,23 ; 8,29]	0,4588		
	42	7 (16,7)	58	14 (24,1)	0,69 [0,31 ; 1,56]	0,63 [0,23 ; 1,73];	-7,47 [-23,23 ; 8,29]	0,4588			
	42	7 (16,7)	58	14 (24,1)	0,69 [0,31 ; 1,56]	0,63 [0,23 ; 1,73];	-7,47 [-23,23 ; 8,29]	0,4588			
	2	122	21 (17,2)	125	31 (24,8)	0,69 [0,42 ; 1,14]	0,63 [0,34 ; 1,17];	-7,59 [-17,70 ; 2,52]	0,1617		
	122	21 (17,2)	125	31 (24,8)	0,69 [0,42 ; 1,14]	0,63 [0,34 ; 1,17];	-7,59 [-17,70 ; 2,52]	0,1617			
122	21 (17,2)	125	31 (24,8)	0,69 [0,42 ; 1,14]	0,63 [0,34 ; 1,17];	-7,59 [-17,70 ; 2,52]	0,1617				
122	21 (17,2)	125	31 (24,8)	0,69 [0,42 ; 1,14]	0,63 [0,34 ; 1,17];	-7,59 [-17,70 ; 2,52]	0,1617				
Race	Other	7	1 (14,3)	8	2 (25,0)	0,57 [0,06 ; 5,03]	0,50 [0,04 ; 7,10];	-10,71 [- 50,37 ; 28,94]	1,0000	0,8504	
	White	264	47 (17,8)	266	67 (25,2)	0,71 [0,51 ; 0,98]	0,64 [0,42 ; 0,98];	-7,38 [-14,35 ; -0,42]	0,0445		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	34 (19,0)	192	51 (26,6)	0,72 [0,49 ; 1,05]	0,65 [0,40 ; 1,06];	-7,57 [-16,06 ; 0,92]	0,0854	0,9347
	Yes	92	14 (15,2)	82	18 (22,0)	0,69 [0,37 ; 1,30]	0,64 [0,29 ; 1,38];	-6,73 [-18,32 ; 4,85]	0,3273	
Region	Eastern Europe	245	44 (18,0)	243	61 (25,1)	0,72 [0,51 ; 1,01]	0,65 [0,42 ; 1,01];	-7,14 [-14,41 ; 0,12]	0,0613	0,7538
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	8 (25,8)	0,60 [0,20 ; 1,76]	0,52 [0,14 ; 1,99];	-10,42 [-31,15 ; 10,30]	0,5158	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-283: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	41 (27,3)	146	35 (24,0)	1,14 [0,77 ; 1,68]	1,19 [0,71 ; 2,01];	3,36 [-6,58 ; 13,30]	0,5947	0,4101
	>= 38 years	121	25 (20,7)	128	30 (23,4)	0,88 [0,55 ; 1,41]	0,85 [0,47 ; 1,55];	-2,78 [-13,07 ; 7,51]	0,6481	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	55 (27,5)	208	49 (23,6)	1,17 [0,84 ; 1,63]	1,23 [0,79 ; 1,92];	3,94 [-4,52 ; 12,40]	0,3662	0,1254
	>3.5	71	11 (15,5)	66	16 (24,2)	0,64 [0,32 ; 1,27]	0,57 [0,24 ; 1,35];	-8,75 [-22,08 ; 4,58]	0,2825	
Gender	Female	166	40 (24,1)	179	42 (23,5)	1,03 [0,70 ; 1,50]	1,04 [0,63 ; 1,70];	0,63 [-8,36 ; 9,63]	0,9000	0,9897
	Male	105	26 (24,8)	95	23 (24,2)	1,02 [0,63 ; 1,67]	1,03 [0,54 ; 1,96];	0,55 [-11,38 ; 12,48]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	29 (24,8)	116	30 (25,9)	0,96 [0,62 ; 1,49]	0,94 [0,52 ; 1,71];	-1,08 [-12,24 ; 10,09]	0,8811	0,7699
	0	153	36 (23,5)	156	35 (22,4)	1,05 [0,70 ; 1,58]	1,06 [0,63 ; 1,81];	1,09 [-8,29 ; 10,48]	0,8926	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	22 (20,6)	91	24 (26,4)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,72 [0,37 ; 1,40];	-5,81 [-17,67 ; 6,05]	0,3992	0,7772
		107	22 (20,6)	91	24 (26,4)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,72 [0,37 ; 1,40];	-5,81 [-17,67 ; 6,05]	0,3992	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	22 (20,6)	91	24 (26,4)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,72 [0,37 ; 1,40];	-5,81 [-17,67 ; 6,05]	0,3992		
		107	22 (20,6)	91	24 (26,4)	0,78 [0,47 ; 1,29]	0,72 [0,37 ; 1,40];	-5,81 [-17,67 ; 6,05]	0,3992		
		>=3	42	9 (21,4)	58	14 (24,1)	0,89 [0,42 ; 1,86]	0,86 [0,33 ; 2,22];	-2,71 [-19,30 ; 13,88]	0,8133	
		42	9 (21,4)	58	14 (24,1)	0,89 [0,42 ; 1,86]	0,86 [0,33 ; 2,22];	-2,71 [-19,30 ; 13,88]	0,8133		
		42	9 (21,4)	58	14 (24,1)	0,89 [0,42 ; 1,86]	0,86 [0,33 ; 2,22];	-2,71 [-19,30 ; 13,88]	0,8133		
		42	9 (21,4)	58	14 (24,1)	0,89 [0,42 ; 1,86]	0,86 [0,33 ; 2,22];	-2,71 [-19,30 ; 13,88]	0,8133		
	2	122	35 (28,7)	125	27 (21,6)	1,33 [0,86 ; 2,05]	1,46 [0,82 ; 2,61];	7,09 [-3,70 ; 17,88]	0,2405		
		122	35 (28,7)	125	27 (21,6)	1,33 [0,86 ; 2,05]	1,46 [0,82 ; 2,61];	7,09 [-3,70 ; 17,88]	0,2405		
		122	35 (28,7)	125	27 (21,6)	1,33 [0,86 ; 2,05]	1,46 [0,82 ; 2,61];	7,09 [-3,70 ; 17,88]	0,2405		
		122	35 (28,7)	125	27 (21,6)	1,33 [0,86 ; 2,05]	1,46 [0,82 ; 2,61];	7,09 [-3,70 ; 17,88]	0,2405		
	Race	Other	7	2 (28,6)	8	2 (25,0)	1,14 [0,21 ; 6,11]	1,20 [0,12 ; 11,87];	3,57 [-41,38 ; 48,52]	1,0000	0,8995
		White	264	64 (24,2)	266	63 (23,7)	1,02 [0,76 ; 1,39]	1,03 [0,69 ; 1,54];	0,56 [-6,71 ; 7,83]	0,9191	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	48 (26,8)	192	41 (21,4)	1,26 [0,87 ; 1,81]	1,35 [0,84 ; 2,18];	5,46 [-3,24 ; 14,16]	0,2263	0,0571
	Yes	92	18 (19,6)	82	24 (29,3)	0,67 [0,39 ; 1,14]	0,59 [0,29 ; 1,19];	-9,70 [-22,46 ; 3,05]	0,1574	
Region	Eastern Europe	245	61 (24,9)	243	61 (25,1)	0,99 [0,73 ; 1,35]	0,99 [0,66 ; 1,49];	-0,20 [-7,89 ; 7,48]	1,0000	0,5235
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	4 (12,9)	1,49 [0,45 ; 4,98]	1,61 [0,38 ; 6,74];	6,33 [-12,88 ; 25,53]	0,7176	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-284: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	3 (1,7)	156	7 (4,5)	0,38 [0,10 ; 1,44]	0,37 [0,09 ; 1,45];	-2,78 [-6,55 ; 0,99]	0,1994	0,7397
	>= 38 years	96	4 (4,2)	116	17 (14,7)	0,28 [0,10 ; 0,82]	0,25 [0,08 ; 0,78];	-10,49 [- 18,06 ; -2,91]	0,0113	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	5 (2,3)	206	18 (8,7)	0,26 [0,10 ; 0,69]	0,25 [0,09 ; 0,67];	-6,44 [-10,78 ; -2,11]	0,0044	0,6406
	>3.5	54	2 (3,7)	66	6 (9,1)	0,41 [0,09 ; 1,94]	0,38 [0,07 ; 1,99];	-5,39 [-13,96 ; 3,18]	0,2927	
Gender	Female	178	4 (2,2)	176	17 (9,7)	0,23 [0,08 ; 0,68]	0,22 [0,07 ; 0,65];	-7,41 [-12,29 ; -2,53]	0,0032	0,4683
	Male	94	3 (3,2)	96	7 (7,3)	0,44 [0,12 ; 1,64]	0,42 [0,11 ; 1,67];	-4,10 [-10,40 ; 2,20]	0,3307	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	2 (1,4)	135	13 (9,6)	0,15 [0,03 ; 0,64]	0,14 [0,03 ; 0,61];	-8,21 [-13,56 ; -2,87]	0,0028	0,2086
	0	131	5 (3,8)	135	11 (8,1)	0,47 [0,17 ; 1,31]	0,45 [0,15 ; 1,32];	-4,33 [-9,99 ; 1,33]	0,1969	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	2 (1,7)	110	11 (10,0)	0,17 [0,04 ; 0,75]	0,16 [0,03 ; 0,72];	-8,29 [-14,37 ; -2,21]	0,0088	0,0705
		117	2 (1,7)	110	11 (10,0)	0,17 [0,04 ; 0,75]	0,16 [0,03 ; 0,72];	-8,29 [-14,37 ; -2,21]	0,0088	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start	>=3	117	2 (1,7)	110	11 (10,0)	0,17 [0,04 ; 0,75]	0,16 [0,03 ; 0,72];	-8,29 [-14,37 ; -2,21]	0,0088		
		117	2 (1,7)	110	11 (10,0)	0,17 [0,04 ; 0,75]	0,16 [0,03 ; 0,72];	-8,29 [-14,37 ; -2,21]	0,0088		
		42	3 (7,1)	40	2 (5,0)	1,43 [0,25 ; 8,11]	1,46 [0,23 ; 9,24];	2,14 [-8,17 ; 12,45]	1,0000		
		42	3 (7,1)	40	2 (5,0)	1,43 [0,25 ; 8,11]	1,46 [0,23 ; 9,24];	2,14 [-8,17 ; 12,45]	1,0000		
		42	3 (7,1)	40	2 (5,0)	1,43 [0,25 ; 8,11]	1,46 [0,23 ; 9,24];	2,14 [-8,17 ; 12,45]	1,0000		
		42	3 (7,1)	40	2 (5,0)	1,43 [0,25 ; 8,11]	1,46 [0,23 ; 9,24];	2,14 [-8,17 ; 12,45]	1,0000		
	2	113	2 (1,8)	122	11 (9,0)	0,20 [0,04 ; 0,87]	0,18 [0,04 ; 0,84];	-7,25 [-12,88 ; -1,61]	0,0202		
		113	2 (1,8)	122	11 (9,0)	0,20 [0,04 ; 0,87]	0,18 [0,04 ; 0,84];	-7,25 [-12,88 ; -1,61]	0,0202		
		113	2 (1,8)	122	11 (9,0)	0,20 [0,04 ; 0,87]	0,18 [0,04 ; 0,84];	-7,25 [-12,88 ; -1,61]	0,0202		
		113	2 (1,8)	122	11 (9,0)	0,20 [0,04 ; 0,87]	0,18 [0,04 ; 0,84];	-7,25 [-12,88 ; -1,61]	0,0202		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	2 (1,2)	185	18 (9,7)	0,12 [0,03 ; 0,53]	0,11 [0,03 ; 0,50];	-8,52 [-13,11 ; -3,94]	0,0004	0,0716
		Yes	106	5 (4,7)	87	6 (6,9)	0,68 [0,22 ; 2,17]	0,67 [0,20 ; 2,27];	-2,18 [-8,86 ; 4,50]	0,5478	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	6 (2,4)	250	21 (8,4)	0,29 [0,12 ; 0,71]	0,27 [0,11 ; 0,69];	-5,95 [-9,90 ; -2,01]	0,0048	0,9534
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	3 (13,6)	0,27 [0,03 ; 2,43]	0,24 [0,02 ; 2,53];	-9,93 [-25,94 ; 6,08]	0,3136	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-285: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	38 (21,6)	156	24 (15,4)	1,40 [0,88 ; 2,23]	1,51 [0,86 ; 2,66];	6,21 [-2,10 ; 14,51]	0,1602	0,4926
	>= 38 years	96	13 (13,5)	116	15 (12,9)	1,05 [0,52 ; 2,09]	1,05 [0,48 ; 2,34];	0,61 [-8,56 ; 9,78]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	44 (20,2)	206	30 (14,6)	1,39 [0,91 ; 2,12]	1,48 [0,89 ; 2,47];	5,62 [-1,56 ; 12,80]	0,1589	0,4675
	>3.5	54	7 (13,0)	66	9 (13,6)	0,95 [0,38 ; 2,39]	0,94 [0,33 ; 2,72];	-0,67 [-12,87 ; 11,53]	1,0000	
Gender	Female	178	27 (15,2)	176	31 (17,6)	0,86 [0,54 ; 1,38]	0,84 [0,48 ; 1,47];	-2,45 [-10,16 ; 5,26]	0,5678	0,0053
	Male	94	24 (25,5)	96	8 (8,3)	3,06 [1,45 ; 6,47]	3,77 [1,60 ; 8,91];	17,20 [6,79 ; 27,60]	0,0018	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	30 (21,3)	135	21 (15,6)	1,37 [0,83 ; 2,27]	1,47 [0,79 ; 2,72];	5,72 [-3,39 ; 14,83]	0,2775	0,8572
	0	131	21 (16,0)	135	17 (12,6)	1,27 [0,70 ; 2,30]	1,33 [0,66 ; 2,64];	3,44 [-4,98 ; 11,85]	0,4849	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	21 (17,9)	110	13 (11,8)	1,52 [0,80 ; 2,88]	1,63 [0,77 ; 3,45];	6,13 [-3,08 ; 15,34]	0,2641	0,6042
		117	21 (17,9)	110	13 (11,8)	1,52 [0,80 ; 2,88]	1,63 [0,77 ; 3,45];	6,13 [-3,08 ; 15,34]	0,2641	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	21 (17,9)	110	13 (11,8)	1,52 [0,80 ; 2,88]	1,63 [0,77 ; 3,45];	6,13 [-3,08 ; 15,34]	0,2641	
		117	21 (17,9)	110	13 (11,8)	1,52 [0,80 ; 2,88]	1,63 [0,77 ; 3,45];	6,13 [-3,08 ; 15,34]	0,2641	
	>=3	42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
		42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
		42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
		42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
	2	113	19 (16,8)	122	17 (13,9)	1,21 [0,66 ; 2,20]	1,25 [0,61 ; 2,54];	2,88 [-6,36 ; 12,12]	0,5892	
		113	19 (16,8)	122	17 (13,9)	1,21 [0,66 ; 2,20]	1,25 [0,61 ; 2,54];	2,88 [-6,36 ; 12,12]	0,5892	
113		19 (16,8)	122	17 (13,9)	1,21 [0,66 ; 2,20]	1,25 [0,61 ; 2,54];	2,88 [-6,36 ; 12,12]	0,5892		
113		19 (16,8)	122	17 (13,9)	1,21 [0,66 ; 2,20]	1,25 [0,61 ; 2,54];	2,88 [-6,36 ; 12,12]	0,5892		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	31 (18,7)	185	27 (14,6)	1,28 [0,80 ; 2,05]	1,34 [0,76 ; 2,36];	4,08 [-3,73 ; 11,89]	0,3172	0,8720
	Yes	106	20 (18,9)	87	12 (13,8)	1,37 [0,71 ; 2,64]	1,45 [0,67 ; 3,17];	5,07 [-5,32 ; 15,47]	0,4373	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	51 (20,8)	250	37 (14,8)	1,41 [0,96 ; 2,07]	1,51 [0,95 ; 2,41];	6,02 [-0,71 ; 12,74]	0,0994	0,9820
	USA and Western Europe	27	0 (0,0)	22	2 (9,1)	0,16 [0,01 ; 3,25]	0,15 [0,01 ; 3,28];	-9,08 [-22,72 ; 4,55]	0,1886	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-286: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im MHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	9 (5,1)	156	15 (9,6)	0,53 [0,24 ; 1,18]	0,51 [0,22 ; 1,19];	-4,50 [-10,16 ; 1,15]	0,1384	0,4746
	>= 38 years	96	14 (14,6)	116	22 (19,0)	0,77 [0,42 ; 1,42]	0,73 [0,35 ; 1,52];	-4,38 [-14,42 ; 5,65]	0,4642	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	15 (6,9)	206	27 (13,1)	0,52 [0,29 ; 0,96]	0,49 [0,25 ; 0,95];	-6,23 [-11,93 ; -0,52]	0,0351	0,2468
	>3.5	54	8 (14,8)	66	10 (15,2)	0,98 [0,41 ; 2,30]	0,97 [0,36 ; 2,67];	-0,34 [-13,17 ; 12,49]	1,0000	
Gender	Female	178	17 (9,6)	176	22 (12,5)	0,76 [0,42 ; 1,39]	0,74 [0,38 ; 1,44];	-2,95 [-9,47 ; 3,57]	0,4003	0,2594
	Male	94	6 (6,4)	96	15 (15,6)	0,41 [0,17 ; 1,01]	0,37 [0,14 ; 0,99];	-9,24 [-18,03 ; -0,46]	0,0624	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	7 (5,0)	135	14 (10,4)	0,48 [0,20 ; 1,15]	0,45 [0,18 ; 1,16];	-5,41 [-11,68 ; 0,86]	0,1128	0,4559
	0	131	16 (12,2)	135	23 (17,0)	0,72 [0,40 ; 1,29]	0,68 [0,34 ; 1,35];	-4,82 [-13,29 ; 3,64]	0,3008	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	10 (8,5)	110	15 (13,6)	0,63 [0,29 ; 1,34]	0,59 [0,25 ; 1,38];	-5,09 [-13,26 ; 3,08]	0,2893	0,9081
		117	10 (8,5)	110	15 (13,6)	0,63 [0,29 ; 1,34]	0,59 [0,25 ; 1,38];	-5,09 [-13,26 ; 3,08]	0,2893	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	10 (8,5)	110	15 (13,6)	0,63 [0,29 ; 1,34]	0,59 [0,25 ; 1,38];	-5,09 [-13,26 ; 3,08]	0,2893		
		117	10 (8,5)	110	15 (13,6)	0,63 [0,29 ; 1,34]	0,59 [0,25 ; 1,38];	-5,09 [-13,26 ; 3,08]	0,2893		
		>=3	42	3 (7,1)	40	5 (12,5)	0,57 [0,15 ; 2,24]	0,54 [0,12 ; 2,42];	-5,36 [-18,23 ; 7,52]	0,4772	
		42	3 (7,1)	40	5 (12,5)	0,57 [0,15 ; 2,24]	0,54 [0,12 ; 2,42];	-5,36 [-18,23 ; 7,52]	0,4772		
		42	3 (7,1)	40	5 (12,5)	0,57 [0,15 ; 2,24]	0,54 [0,12 ; 2,42];	-5,36 [-18,23 ; 7,52]	0,4772		
		42	3 (7,1)	40	5 (12,5)	0,57 [0,15 ; 2,24]	0,54 [0,12 ; 2,42];	-5,36 [-18,23 ; 7,52]	0,4772		
	2	113	10 (8,8)	122	17 (13,9)	0,64 [0,30 ; 1,33]	0,60 [0,26 ; 1,37];	-5,08 [-13,16 ; 2,99]	0,3061		
		113	10 (8,8)	122	17 (13,9)	0,64 [0,30 ; 1,33]	0,60 [0,26 ; 1,37];	-5,08 [-13,16 ; 2,99]	0,3061		
		113	10 (8,8)	122	17 (13,9)	0,64 [0,30 ; 1,33]	0,60 [0,26 ; 1,37];	-5,08 [-13,16 ; 2,99]	0,3061		
		113	10 (8,8)	122	17 (13,9)	0,64 [0,30 ; 1,33]	0,60 [0,26 ; 1,37];	-5,08 [-13,16 ; 2,99]	0,3061		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	13 (7,8)	185	25 (13,5)	0,58 [0,31 ; 1,10]	0,54 [0,27 ; 1,10];	-5,68 [-12,08 ; 0,72]	0,1207	0,7499
		Yes	106	10 (9,4)	87	12 (13,8)	0,68 [0,31 ; 1,51]	0,65 [0,27 ; 1,59];	-4,36 [-13,50 ; 4,78]	0,3703	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	22 (9,0)	250	34 (13,6)	0,66 [0,40 ; 1,10]	0,63 [0,36 ; 1,11]	-4,62 [-10,18 ; 0,94]	0,1191	0,4410
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	3 (13,6)	0,27 [0,03 ; 2,43]	0,24 [0,02 ; 2,53]	-9,93 [-25,94 ; 6,08]	0,3136	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-287: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im MHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	43 (24,4)	156	36 (23,1)	1,06 [0,72 ; 1,56]	1,08 [0,65 ; 1,79];	1,35 [-7,81 ; 10,52]	0,7974	0,9144
	>= 38 years	96	16 (16,7)	116	19 (16,4)	1,02 [0,55 ; 1,87]	1,02 [0,49 ; 2,11];	0,29 [-9,76 ; 10,33]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	49 (22,5)	206	45 (21,8)	1,03 [0,72 ; 1,47]	1,04 [0,66 ; 1,64];	0,63 [-7,28 ; 8,54]	0,9072	0,7012
	>3.5	54	10 (18,5)	66	10 (15,2)	1,22 [0,55 ; 2,72]	1,27 [0,49 ; 3,33];	3,37 [-10,13 ; 16,86]	0,6323	
Gender	Female	178	38 (21,3)	176	37 (21,0)	1,02 [0,68 ; 1,52]	1,02 [0,61 ; 1,70];	0,33 [-8,19 ; 8,84]	1,0000	0,6515
	Male	94	21 (22,3)	96	18 (18,8)	1,19 [0,68 ; 2,09]	1,25 [0,62 ; 2,53];	3,59 [-7,89 ; 15,07]	0,5924	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	27 (19,1)	135	29 (21,5)	0,89 [0,56 ; 1,42]	0,87 [0,48 ; 1,56];	-2,33 [-11,83 ; 7,16]	0,6557	0,2464
	0	131	32 (24,4)	135	25 (18,5)	1,32 [0,83 ; 2,10]	1,42 [0,79 ; 2,56];	5,91 [-3,94 ; 15,76]	0,2956	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	27 (23,1)	110	20 (18,2)	1,27 [0,76 ; 2,13]	1,35 [0,71 ; 2,58];	4,90 [-5,60 ; 15,39]	0,4141	0,2161
		117	27 (23,1)	110	20 (18,2)	1,27 [0,76 ; 2,13]	1,35 [0,71 ; 2,58];	4,90 [-5,60 ; 15,39]	0,4141	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	27 (23,1)	110	20 (18,2)	1,27 [0,76 ; 2,13]	1,35 [0,71 ; 2,58];	4,90 [-5,60 ; 15,39]	0,4141		
		117	27 (23,1)	110	20 (18,2)	1,27 [0,76 ; 2,13]	1,35 [0,71 ; 2,58];	4,90 [-5,60 ; 15,39]	0,4141		
		>=3	42	8 (19,0)	40	11 (27,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,62 [0,22 ; 1,75];	-8,45 [-26,69 ; 9,78]	0,4371	
		42	8 (19,0)	40	11 (27,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,62 [0,22 ; 1,75];	-8,45 [-26,69 ; 9,78]	0,4371		
	42	8 (19,0)	40	11 (27,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,62 [0,22 ; 1,75];	-8,45 [-26,69 ; 9,78]	0,4371			
	42	8 (19,0)	40	11 (27,5)	0,69 [0,31 ; 1,54]	0,62 [0,22 ; 1,75];	-8,45 [-26,69 ; 9,78]	0,4371			
	2	113	24 (21,2)	122	24 (19,7)	1,08 [0,65 ; 1,79]	1,10 [0,58 ; 2,08];	1,57 [-8,76 ; 11,89]	0,8715		
	113	24 (21,2)	122	24 (19,7)	1,08 [0,65 ; 1,79]	1,10 [0,58 ; 2,08];	1,57 [-8,76 ; 11,89]	0,8715			
113	24 (21,2)	122	24 (19,7)	1,08 [0,65 ; 1,79]	1,10 [0,58 ; 2,08];	1,57 [-8,76 ; 11,89]	0,8715				
113	24 (21,2)	122	24 (19,7)	1,08 [0,65 ; 1,79]	1,10 [0,58 ; 2,08];	1,57 [-8,76 ; 11,89]	0,8715				
Received approved disease modifying MS drug	No	166	35 (21,1)	185	38 (20,5)	1,03 [0,68 ; 1,54]	1,03 [0,62 ; 1,73];	0,54 [-7,96 ; 9,05]	1,0000	0,7308	
	Yes	106	24 (22,6)	87	17 (19,5)	1,16 [0,67 ; 2,01]	1,21 [0,60 ; 2,42];	3,10 [-8,43 ; 14,63]	0,7239		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	59 (24,1)	250	53 (21,2)	1,14 [0,82 ; 1,57]	1,18 [0,77 ; 1,80];	2,88 [-4,49 ; 10,25]	0,4541	0,9823
	USA and Western Europe	27	0 (0,0)	22	2 (9,1)	0,16 [0,01 ; 3,25]	0,15 [0,01 ; 3,28];	-9,08 [-22,72 ; 4,55]	0,1886	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-288: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	9 (5,1)	156	17 (10,9)	0,47 [0,22 ; 1,02]	0,44 [0,19 ; 1,02];	-5,78 [-11,66 ; 0,09]	0,0648	0,2504
	>= 38 years	96	14 (14,6)	116	20 (17,2)	0,85 [0,45 ; 1,58]	0,82 [0,39 ; 1,72];	-2,66 [-12,51 ; 7,20]	0,7077	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	14 (6,4)	206	26 (12,6)	0,51 [0,27 ; 0,95]	0,48 [0,24 ; 0,94];	-6,20 [-11,78 ; -0,62]	0,0315	0,1947
	>3.5	54	9 (16,7)	66	11 (16,7)	1,00 [0,45 ; 2,23]	1,00 [0,38 ; 2,62];	0,00 [-13,40 ; 13,40]	1,0000	
Gender	Female	178	18 (10,1)	176	26 (14,8)	0,68 [0,39 ; 1,20]	0,65 [0,34 ; 1,23];	-4,66 [-11,52 ; 2,20]	0,2003	0,5149
	Male	94	5 (5,3)	96	11 (11,5)	0,46 [0,17 ; 1,28]	0,43 [0,14 ; 1,30];	-6,14 [-13,96 ; 1,68]	0,1907	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	10 (7,1)	135	17 (12,6)	0,56 [0,27 ; 1,19]	0,53 [0,23 ; 1,20];	-5,50 [-12,52 ; 1,52]	0,1564	0,6601
	0	131	13 (9,9)	135	19 (14,1)	0,71 [0,36 ; 1,37]	0,67 [0,32 ; 1,42];	-4,15 [-11,94 ; 3,64]	0,3481	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	8 (6,8)	110	18 (16,4)	0,42 [0,19 ; 0,92]	0,38 [0,16 ; 0,90];	-9,53 [-17,82 ; -1,24]	0,0356	0,0547
		117	8 (6,8)	110	18 (16,4)	0,42 [0,19 ; 0,92]	0,38 [0,16 ; 0,90];	-9,53 [-17,82 ; -1,24]	0,0356	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	8 (6,8)	110	18 (16,4)	0,42 [0,19 ; 0,92]	0,38 [0,16 ; 0,90];	-9,53 [-17,82 ; -1,24]	0,0356		
		117	8 (6,8)	110	18 (16,4)	0,42 [0,19 ; 0,92]	0,38 [0,16 ; 0,90];	-9,53 [-17,82 ; -1,24]	0,0356		
	>=3	42	6 (14,3)	40	3 (7,5)	1,90 [0,51 ; 7,11]	2,06 [0,48 ; 8,85];	6,79 [-6,58 ; 20,15]	0,4834		
		42	6 (14,3)	40	3 (7,5)	1,90 [0,51 ; 7,11]	2,06 [0,48 ; 8,85];	6,79 [-6,58 ; 20,15]	0,4834		
		42	6 (14,3)	40	3 (7,5)	1,90 [0,51 ; 7,11]	2,06 [0,48 ; 8,85];	6,79 [-6,58 ; 20,15]	0,4834		
		42	6 (14,3)	40	3 (7,5)	1,90 [0,51 ; 7,11]	2,06 [0,48 ; 8,85];	6,79 [-6,58 ; 20,15]	0,4834		
	2	113	9 (8,0)	122	16 (13,1)	0,61 [0,28 ; 1,32]	0,57 [0,24 ; 1,36];	-5,15 [-12,95 ; 2,65]	0,2128		
		113	9 (8,0)	122	16 (13,1)	0,61 [0,28 ; 1,32]	0,57 [0,24 ; 1,36];	-5,15 [-12,95 ; 2,65]	0,2128		
		113	9 (8,0)	122	16 (13,1)	0,61 [0,28 ; 1,32]	0,57 [0,24 ; 1,36];	-5,15 [-12,95 ; 2,65]	0,2128		
		113	9 (8,0)	122	16 (13,1)	0,61 [0,28 ; 1,32]	0,57 [0,24 ; 1,36];	-5,15 [-12,95 ; 2,65]	0,2128		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	11 (6,6)	185	24 (13,0)	0,51 [0,26 ; 1,01]	0,48 [0,23 ; 1,00];	-6,35 [-12,49 ; -0,20]	0,0513	0,4419
		Yes	106	12 (11,3)	87	13 (14,9)	0,76 [0,36 ; 1,57]	0,73 [0,31 ; 1,69];	-3,62 [-13,24 ; 6,00]	0,5209	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	21 (8,6)	250	32 (12,8)	0,67 [0,40 ; 1,13]	0,64 [0,36 ; 1,14];	-4,23 [-9,65 ; 1,20]	0,1467	0,3876
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	5 (22,7)	0,33 [0,07 ; 1,52]	0,27 [0,05 ; 1,57];	-15,32 [-35,43 ; 4,79]	0,2192	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-289: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	40 (22,7)	156	27 (17,3)	1,31 [0,85 ; 2,03]	1,41 [0,82 ; 2,42];	5,42 [-3,16 ; 14,00]	0,2730	0,7306
	>= 38 years	96	21 (21,9)	116	17 (14,7)	1,49 [0,84 ; 2,66]	1,63 [0,80 ; 3,30];	7,22 [-3,26 ; 17,70]	0,2087	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	45 (20,6)	206	31 (15,0)	1,37 [0,90 ; 2,08]	1,47 [0,89 ; 2,43];	5,59 [-1,67 ; 12,85]	0,1633	0,8130
	>3.5	54	16 (29,6)	66	13 (19,7)	1,50 [0,80 ; 2,85]	1,72 [0,74 ; 3,98];	9,93 [-5,57 ; 25,44]	0,2839	
Gender	Female	178	40 (22,5)	176	31 (17,6)	1,28 [0,84 ; 1,94]	1,36 [0,80 ; 2,29];	4,86 [-3,46 ; 13,18]	0,2889	0,5080
	Male	94	21 (22,3)	96	13 (13,5)	1,65 [0,88 ; 3,10]	1,84 [0,86 ; 3,93];	8,80 [-2,05 ; 19,65]	0,1320	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	37 (26,2)	135	18 (13,3)	1,97 [1,18 ; 3,28]	2,31 [1,24 ; 4,31];	12,91 [3,66 ; 22,16]	0,0100	0,0624
	0	131	24 (18,3)	135	25 (18,5)	0,99 [0,60 ; 1,64]	0,99 [0,53 ; 1,83];	-0,20 [-9,52 ; 9,12]	1,0000	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	23 (19,7)	110	15 (13,6)	1,44 [0,79 ; 2,62]	1,55 [0,76 ; 3,15];	6,02 [-3,62 ; 15,66]	0,2861	0,8388
		117	23 (19,7)	110	15 (13,6)	1,44 [0,79 ; 2,62]	1,55 [0,76 ; 3,15];	6,02 [-3,62 ; 15,66]	0,2861	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	23 (19,7)	110	15 (13,6)	1,44 [0,79 ; 2,62]	1,55 [0,76 ; 3,15];	6,02 [-3,62 ; 15,66]	0,2861		
		117	23 (19,7)	110	15 (13,6)	1,44 [0,79 ; 2,62]	1,55 [0,76 ; 3,15];	6,02 [-3,62 ; 15,66]	0,2861		
		>=3	42	15 (35,7)	40	9 (22,5)	1,59 [0,79 ; 3,21]	1,91 [0,72 ; 5,07];	13,21 [-6,21 ; 32,64]	0,2292	
		42	15 (35,7)	40	9 (22,5)	1,59 [0,79 ; 3,21]	1,91 [0,72 ; 5,07];	13,21 [-6,21 ; 32,64]	0,2292		
		42	15 (35,7)	40	9 (22,5)	1,59 [0,79 ; 3,21]	1,91 [0,72 ; 5,07];	13,21 [-6,21 ; 32,64]	0,2292		
		42	15 (35,7)	40	9 (22,5)	1,59 [0,79 ; 3,21]	1,91 [0,72 ; 5,07];	13,21 [-6,21 ; 32,64]	0,2292		
	2	113	23 (20,4)	122	20 (16,4)	1,24 [0,72 ; 2,13]	1,30 [0,67 ; 2,53];	3,96 [-5,95 ; 13,87]	0,5005		
		113	23 (20,4)	122	20 (16,4)	1,24 [0,72 ; 2,13]	1,30 [0,67 ; 2,53];	3,96 [-5,95 ; 13,87]	0,5005		
		113	23 (20,4)	122	20 (16,4)	1,24 [0,72 ; 2,13]	1,30 [0,67 ; 2,53];	3,96 [-5,95 ; 13,87]	0,5005		
		113	23 (20,4)	122	20 (16,4)	1,24 [0,72 ; 2,13]	1,30 [0,67 ; 2,53];	3,96 [-5,95 ; 13,87]	0,5005		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	37 (22,3)	185	31 (16,8)	1,33 [0,87 ; 2,04]	1,42 [0,84 ; 2,42];	5,53 [-2,78 ; 13,84]	0,2237	0,7338
		Yes	106	24 (22,6)	87	13 (14,9)	1,52 [0,82 ; 2,80]	1,67 [0,79 ; 3,51];	7,70 [-3,24 ; 18,63]	0,2013	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	58 (23,7)	250	40 (16,0)	1,48 [1,03 ; 2,13]	1,63 [1,04 ; 2,55];	7,67 [0,67 ; 14,67]	0,0420	0,2289
	USA and Western Europe	27	3 (11,1)	22	4 (18,2)	0,61 [0,15 ; 2,45]	0,56 [0,11 ; 2,83];	-7,07 [-27,08 ; 12,94]	0,6854	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-290: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	29 (16,5)	156	24 (15,4)	1,07 [0,65 ; 1,76]	1,09 [0,60 ; 1,96];	1,09 [-6,79 ; 8,97]	0,8809	0,1263
	>= 38 years	96	16 (16,7)	116	32 (27,6)	0,60 [0,35 ; 1,03]	0,52 [0,27 ; 1,03];	-10,92 [- 21,95 ; 0,11]	0,0701	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	38 (17,4)	206	44 (21,4)	0,82 [0,55 ; 1,21]	0,78 [0,48 ; 1,26];	-3,93 [-11,46 ; 3,60]	0,3267	0,7801
	>3.5	54	7 (13,0)	66	12 (18,2)	0,71 [0,30 ; 1,68]	0,67 [0,24 ; 1,84];	-5,22 [-18,14 ; 7,70]	0,4643	
Gender	Female	178	26 (14,6)	176	36 (20,5)	0,71 [0,45 ; 1,13]	0,67 [0,38 ; 1,16];	-5,85 [-13,75 ; 2,05]	0,1634	0,4089
	Male	94	19 (20,2)	96	20 (20,8)	0,97 [0,55 ; 1,70]	0,96 [0,48 ; 1,95];	-0,62 [-12,11 ; 10,86]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	26 (18,4)	135	18 (13,3)	1,38 [0,80 ; 2,40]	1,47 [0,76 ; 2,83];	5,11 [-3,49 ; 13,70]	0,2554	0,0097
	0	131	19 (14,5)	135	38 (28,1)	0,52 [0,31 ; 0,85]	0,43 [0,23 ; 0,80];	-13,64 [- 23,34 ; -3,95]	0,0073	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	22 (18,8)	110	25 (22,7)	0,83 [0,50 ; 1,38]	0,79 [0,41 ; 1,50];	-3,92 [-14,48 ; 6,63]	0,5140	0,8334
		117	22 (18,8)	110	25 (22,7)	0,83 [0,50 ; 1,38]	0,79 [0,41 ; 1,50];	-3,92 [-14,48 ; 6,63]	0,5140	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	22 (18,8)	110	25 (22,7)	0,83 [0,50 ; 1,38]	0,79 [0,41 ; 1,50];	-3,92 [-14,48 ; 6,63]	0,5140	
		117	22 (18,8)	110	25 (22,7)	0,83 [0,50 ; 1,38]	0,79 [0,41 ; 1,50];	-3,92 [-14,48 ; 6,63]	0,5140	
	>=3	42	7 (16,7)	40	9 (22,5)	0,74 [0,30 ; 1,80]	0,69 [0,23 ; 2,07];	-5,83 [-22,99 ; 11,33]	0,5834	
		42	7 (16,7)	40	9 (22,5)	0,74 [0,30 ; 1,80]	0,69 [0,23 ; 2,07];	-5,83 [-22,99 ; 11,33]	0,5834	
		42	7 (16,7)	40	9 (22,5)	0,74 [0,30 ; 1,80]	0,69 [0,23 ; 2,07];	-5,83 [-22,99 ; 11,33]	0,5834	
		42	7 (16,7)	40	9 (22,5)	0,74 [0,30 ; 1,80]	0,69 [0,23 ; 2,07];	-5,83 [-22,99 ; 11,33]	0,5834	
	2	113	16 (14,2)	122	22 (18,0)	0,79 [0,43 ; 1,42]	0,75 [0,37 ; 1,51];	-3,87 [-13,25 ; 5,50]	0,4801	
		113	16 (14,2)	122	22 (18,0)	0,79 [0,43 ; 1,42]	0,75 [0,37 ; 1,51];	-3,87 [-13,25 ; 5,50]	0,4801	
113		16 (14,2)	122	22 (18,0)	0,79 [0,43 ; 1,42]	0,75 [0,37 ; 1,51];	-3,87 [-13,25 ; 5,50]	0,4801		
113		16 (14,2)	122	22 (18,0)	0,79 [0,43 ; 1,42]	0,75 [0,37 ; 1,51];	-3,87 [-13,25 ; 5,50]	0,4801		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	25 (15,1)	185	40 (21,6)	0,70 [0,44 ; 1,10]	0,64 [0,37 ; 1,11];	-6,56 [-14,61 ; 1,49]	0,1307	0,3116
	Yes	106	20 (18,9)	87	16 (18,4)	1,03 [0,57 ; 1,86]	1,03 [0,50 ; 2,14];	0,48 [-10,56 ; 11,51]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	40 (16,3)	250	50 (20,0)	0,82 [0,56 ; 1,19]	0,78 [0,49 ; 1,24];	-3,67 [-10,46 ; 3,11]	0,2969	0,7462
	USA and Western Europe	27	5 (18,5)	22	6 (27,3)	0,68 [0,24 ; 1,93]	0,61 [0,16 ; 2,34];	-8,75 [-32,44 ; 14,93]	0,5095	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-291: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	54 (30,7)	156	44 (28,2)	1,09 [0,78 ; 1,52]	1,13 [0,70 ; 1,81];	2,48 [-7,34 ; 12,29]	0,6319	0,4054
	>= 38 years	96	14 (14,6)	116	21 (18,1)	0,81 [0,43 ; 1,50]	0,77 [0,37 ; 1,62];	-3,52 [-13,47 ; 6,43]	0,5785	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	55 (25,2)	206	53 (25,7)	0,98 [0,71 ; 1,36]	0,97 [0,63 ; 1,51];	-0,50 [-8,80 ; 7,80]	0,9117	0,4464
	>3.5	54	13 (24,1)	66	12 (18,2)	1,32 [0,66 ; 2,66]	1,43 [0,59 ; 3,45];	5,89 [-8,83 ; 20,61]	0,5007	
Gender	Female	178	38 (21,3)	176	35 (19,9)	1,07 [0,71 ; 1,62]	1,09 [0,65 ; 1,83];	1,46 [-6,96 ; 9,89]	0,7932	0,8679
	Male	94	30 (31,9)	96	30 (31,2)	1,02 [0,67 ; 1,55]	1,03 [0,56 ; 1,90];	0,66 [-12,56 ; 13,88]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	37 (26,2)	135	33 (24,4)	1,07 [0,72 ; 1,61]	1,10 [0,64 ; 1,89];	1,80 [-8,46 ; 12,06]	0,7827	0,8935
	0	131	31 (23,7)	135	31 (23,0)	1,03 [0,67 ; 1,59]	1,04 [0,59 ; 1,84];	0,70 [-9,46 ; 10,87]	1,0000	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	27 (23,1)	110	25 (22,7)	1,02 [0,63 ; 1,64]	1,02 [0,55 ; 1,90];	0,35 [-10,59 ; 11,29]	1,0000	0,5866
		117	27 (23,1)	110	25 (22,7)	1,02 [0,63 ; 1,64]	1,02 [0,55 ; 1,90];	0,35 [-10,59 ; 11,29]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	27 (23,1)	110	25 (22,7)	1,02 [0,63 ; 1,64]	1,02 [0,55 ; 1,90];	0,35 [-10,59 ; 11,29]	1,0000	
		117	27 (23,1)	110	25 (22,7)	1,02 [0,63 ; 1,64]	1,02 [0,55 ; 1,90];	0,35 [-10,59 ; 11,29]	1,0000	
	>=3	42	11 (26,2)	40	13 (32,5)	0,81 [0,41 ; 1,58]	0,74 [0,28 ; 1,91];	-6,31 [-25,99 ; 13,38]	0,6295	
		42	11 (26,2)	40	13 (32,5)	0,81 [0,41 ; 1,58]	0,74 [0,28 ; 1,91];	-6,31 [-25,99 ; 13,38]	0,6295	
		42	11 (26,2)	40	13 (32,5)	0,81 [0,41 ; 1,58]	0,74 [0,28 ; 1,91];	-6,31 [-25,99 ; 13,38]	0,6295	
		42	11 (26,2)	40	13 (32,5)	0,81 [0,41 ; 1,58]	0,74 [0,28 ; 1,91];	-6,31 [-25,99 ; 13,38]	0,6295	
	2	113	30 (26,5)	122	27 (22,1)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,27 [0,70 ; 2,31];	4,42 [-6,56 ; 15,40]	0,4499	
		113	30 (26,5)	122	27 (22,1)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,27 [0,70 ; 2,31];	4,42 [-6,56 ; 15,40]	0,4499	
		113	30 (26,5)	122	27 (22,1)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,27 [0,70 ; 2,31];	4,42 [-6,56 ; 15,40]	0,4499	
		113	30 (26,5)	122	27 (22,1)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,27 [0,70 ; 2,31];	4,42 [-6,56 ; 15,40]	0,4499	
Received approved disease modifying MS drug	No	166	41 (24,7)	185	46 (24,9)	0,99 [0,69 ; 1,43]	0,99 [0,61 ; 1,61];	-0,17 [-9,21 ; 8,88]	1,0000	0,6191
	Yes	106	27 (25,5)	87	19 (21,8)	1,17 [0,70 ; 1,95]	1,22 [0,63 ; 2,39];	3,63 [-8,37 ; 15,64]	0,6125	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	66 (26,9)	250	62 (24,8)	1,09 [0,81 ; 1,46]	1,12 [0,75 ; 1,67];	2,14 [-5,58 ; 9,85]	0,6088	0,4329
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	3 (13,6)	0,54 [0,10 ; 2,97]	0,51 [0,08 ; 3,34];	-6,23 [-23,64 ; 11,18]	0,6457	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-292: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Energie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	11 (6,2)	156	16 (10,3)	0,61 [0,29 ; 1,27]	0,58 [0,26 ; 1,30];	-4,01 [-9,96 ; 1,95]	0,2281	0,3158
	>= 38 years	96	12 (12,5)	116	14 (12,1)	1,04 [0,50 ; 2,13]	1,04 [0,46 ; 2,37];	0,43 [-8,45 ; 9,31]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	15 (6,9)	206	23 (11,2)	0,62 [0,33 ; 1,15]	0,59 [0,30 ; 1,16];	-4,28 [-9,74 ; 1,17]	0,1296	0,1595
	>3.5	54	8 (14,8)	66	7 (10,6)	1,40 [0,54 ; 3,61]	1,47 [0,50 ; 4,34];	4,21 [-7,83 ; 16,25]	0,5829	
Gender	Female	178	16 (9,0)	176	20 (11,4)	0,79 [0,42 ; 1,48]	0,77 [0,39 ; 1,54];	-2,37 [-8,67 ; 3,92]	0,4865	0,8593
	Male	94	7 (7,4)	96	10 (10,4)	0,71 [0,28 ; 1,80]	0,69 [0,25 ; 1,90];	-2,97 [-11,06 ; 5,12]	0,6128	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	6 (4,3)	135	15 (11,1)	0,38 [0,15 ; 0,96]	0,36 [0,13 ; 0,95];	-6,86 [-13,12 ; -0,59]	0,0404	0,0534
	0	131	17 (13,0)	135	15 (11,1)	1,17 [0,61 ; 2,24]	1,19 [0,57 ; 2,50];	1,87 [-5,96 ; 9,69]	0,7080	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	10 (8,5)	110	13 (11,8)	0,72 [0,33 ; 1,58]	0,70 [0,29 ; 1,66];	-3,27 [-11,15 ; 4,61]	0,5107	0,5082
		117	10 (8,5)	110	13 (11,8)	0,72 [0,33 ; 1,58]	0,70 [0,29 ; 1,66];	-3,27 [-11,15 ; 4,61]	0,5107	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	10 (8,5)	110	13 (11,8)	0,72 [0,33 ; 1,58]	0,70 [0,29 ; 1,66];	-3,27 [-11,15 ; 4,61]	0,5107		
		117	10 (8,5)	110	13 (11,8)	0,72 [0,33 ; 1,58]	0,70 [0,29 ; 1,66];	-3,27 [-11,15 ; 4,61]	0,5107		
		>=3	42	5 (11,9)	40	4 (10,0)	1,19 [0,34 ; 4,12]	1,22 [0,30 ; 4,90];	1,90 [-11,60 ; 15,41]	1,0000	
		42	5 (11,9)	40	4 (10,0)	1,19 [0,34 ; 4,12]	1,22 [0,30 ; 4,90];	1,90 [-11,60 ; 15,41]	1,0000		
		42	5 (11,9)	40	4 (10,0)	1,19 [0,34 ; 4,12]	1,22 [0,30 ; 4,90];	1,90 [-11,60 ; 15,41]	1,0000		
		42	5 (11,9)	40	4 (10,0)	1,19 [0,34 ; 4,12]	1,22 [0,30 ; 4,90];	1,90 [-11,60 ; 15,41]	1,0000		
	2	113	8 (7,1)	122	13 (10,7)	0,66 [0,29 ; 1,54]	0,64 [0,25 ; 1,60];	-3,58 [-10,81 ; 3,66]	0,3688		
	113	8 (7,1)	122	13 (10,7)	0,66 [0,29 ; 1,54]	0,64 [0,25 ; 1,60];	-3,58 [-10,81 ; 3,66]	0,3688			
	113	8 (7,1)	122	13 (10,7)	0,66 [0,29 ; 1,54]	0,64 [0,25 ; 1,60];	-3,58 [-10,81 ; 3,66]	0,3688			
	113	8 (7,1)	122	13 (10,7)	0,66 [0,29 ; 1,54]	0,64 [0,25 ; 1,60];	-3,58 [-10,81 ; 3,66]	0,3688			
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	10 (6,0)	185	22 (11,9)	0,51 [0,25 ; 1,04]	0,47 [0,22 ; 1,04];	-5,87 [-11,77 ; 0,04]	0,0643	0,0863
		Yes	106	13 (12,3)	87	8 (9,2)	1,33 [0,58 ; 3,07]	1,38 [0,54 ; 3,50];	3,07 [-5,64 ; 11,78]	0,6433	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	22 (9,0)	250	26 (10,4)	0,86 [0,50 ; 1,48]	0,85 [0,47 ; 1,54]	-1,42 [-6,63 ; 3,79]	0,6499	0,1974
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	4 (18,2)	0,20 [0,02 ; 1,69]	0,17 [0,02 ; 1,68]	-14,48 [-32,10 ; 3,14]	0,1597	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-293: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Energie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	56 (31,8)	156	38 (24,4)	1,31 [0,92 ; 1,86]	1,45 [0,89 ; 2,35];	7,46 [-2,17 ; 17,09]	0,1442	0,7037
	>= 38 years	96	21 (21,9)	116	22 (19,0)	1,15 [0,68 ; 1,97]	1,20 [0,61 ; 2,34];	2,91 [-8,01 ; 13,83]	0,6113	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	68 (31,2)	206	44 (21,4)	1,46 [1,05 ; 2,03]	1,67 [1,08 ; 2,59];	9,83 [1,52 ; 18,15]	0,0273	0,0675
	>3.5	54	9 (16,7)	66	16 (24,2)	0,69 [0,33 ; 1,43]	0,62 [0,25 ; 1,55];	-7,58 [-21,92 ; 6,77]	0,3700	
Gender	Female	178	44 (24,7)	176	39 (22,2)	1,12 [0,76 ; 1,63]	1,15 [0,70 ; 1,89];	2,56 [-6,26 ; 11,38]	0,6166	0,2376
	Male	94	33 (35,1)	96	21 (21,9)	1,60 [1,01 ; 2,56]	1,93 [1,02 ; 3,68];	13,23 [0,52 ; 25,94]	0,0536	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	38 (27,0)	135	32 (23,7)	1,14 [0,76 ; 1,71]	1,19 [0,69 ; 2,05];	3,25 [-7,01 ; 13,50]	0,5811	0,3732
	0	131	39 (29,8)	135	27 (20,0)	1,49 [0,97 ; 2,28]	1,70 [0,96 ; 2,98];	9,77 [-0,57 ; 20,11]	0,0880	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	38 (32,5)	110	25 (22,7)	1,43 [0,93 ; 2,20]	1,64 [0,91 ; 2,95];	9,75 [-1,80 ; 21,30]	0,1058	0,3922
		117	38 (32,5)	110	25 (22,7)	1,43 [0,93 ; 2,20]	1,64 [0,91 ; 2,95];	9,75 [-1,80 ; 21,30]	0,1058	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	38 (32,5)	110	25 (22,7)	1,43 [0,93 ; 2,20]	1,64 [0,91 ; 2,95];	9,75 [-1,80 ; 21,30]	0,1058		
		117	38 (32,5)	110	25 (22,7)	1,43 [0,93 ; 2,20]	1,64 [0,91 ; 2,95];	9,75 [-1,80 ; 21,30]	0,1058		
		>=3	42	9 (21,4)	40	9 (22,5)	0,95 [0,42 ; 2,15]	0,94 [0,33 ; 2,67];	-1,07 [-19,00 ; 16,86]	1,0000	
		42	9 (21,4)	40	9 (22,5)	0,95 [0,42 ; 2,15]	0,94 [0,33 ; 2,67];	-1,07 [-19,00 ; 16,86]	1,0000		
	42	9 (21,4)	40	9 (22,5)	0,95 [0,42 ; 2,15]	0,94 [0,33 ; 2,67];	-1,07 [-19,00 ; 16,86]	1,0000			
	42	9 (21,4)	40	9 (22,5)	0,95 [0,42 ; 2,15]	0,94 [0,33 ; 2,67];	-1,07 [-19,00 ; 16,86]	1,0000			
	2	113	30 (26,5)	122	26 (21,3)	1,25 [0,79 ; 1,97]	1,33 [0,73 ; 2,44];	5,24 [-5,68 ; 16,15]	0,3620		
	113	30 (26,5)	122	26 (21,3)	1,25 [0,79 ; 1,97]	1,33 [0,73 ; 2,44];	5,24 [-5,68 ; 16,15]	0,3620			
113	30 (26,5)	122	26 (21,3)	1,25 [0,79 ; 1,97]	1,33 [0,73 ; 2,44];	5,24 [-5,68 ; 16,15]	0,3620				
113	30 (26,5)	122	26 (21,3)	1,25 [0,79 ; 1,97]	1,33 [0,73 ; 2,44];	5,24 [-5,68 ; 16,15]	0,3620				
Received approved disease modifying MS drug	No	166	45 (27,1)	185	43 (23,2)	1,17 [0,81 ; 1,67]	1,23 [0,76 ; 1,99];	3,87 [-5,23 ; 12,96]	0,4596	0,3836	
	Yes	106	32 (30,2)	87	17 (19,5)	1,54 [0,92 ; 2,59]	1,78 [0,91 ; 3,49];	10,65 [-1,43 ; 22,72]	0,0991		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	73 (29,8)	250	55 (22,0)	1,35 [1,00 ; 1,83]	1,50 [1,00 ; 2,26];	7,80 [0,10 ; 15,49]	0,0515	0,2447
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	5 (22,7)	0,65 [0,20 ; 2,14]	0,59 [0,14 ; 2,54];	-7,91 [-29,96 ; 14,14]	0,7126	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-294: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	21 (11,9)	156	36 (23,1)	0,52 [0,32 ; 0,85]	0,45 [0,25 ; 0,81];	-11,15 [- 19,31 ; -2,98]	0,0085	0,5590
	>= 38 years	96	15 (15,6)	116	28 (24,1)	0,65 [0,37 ; 1,14]	0,58 [0,29 ; 1,17];	-8,51 [-19,16 ; 2,14]	0,1695	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	29 (13,3)	206	48 (23,3)	0,57 [0,38 ; 0,87]	0,51 [0,30 ; 0,84];	-10,00 [- 17,32 ; -2,67]	0,0082	0,8888
	>3.5	54	7 (13,0)	66	16 (24,2)	0,53 [0,24 ; 1,20]	0,47 [0,18 ; 1,23];	-11,28 [- 24,96 ; 2,40]	0,1622	
Gender	Female	178	20 (11,2)	176	39 (22,2)	0,51 [0,31 ; 0,83]	0,44 [0,25 ; 0,80];	-10,92 [- 18,62 ; -3,23]	0,0066	0,5079
	Male	94	16 (17,0)	96	25 (26,0)	0,65 [0,37 ; 1,14]	0,58 [0,29 ; 1,18];	-9,02 [-20,63 ; 2,59]	0,1590	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	14 (9,9)	135	33 (24,4)	0,41 [0,23 ; 0,72]	0,34 [0,17 ; 0,67];	-14,52 [- 23,29 ; -5,74]	0,0021	0,1308
	0	131	22 (16,8)	135	31 (23,0)	0,73 [0,45 ; 1,19]	0,68 [0,37 ; 1,24];	-6,17 [-15,72 ; 3,39]	0,2227	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	0,4088
		117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	
		117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	
		42	3 (7,1)	40	8 (20,0)	0,36 [0,10 ; 1,25]	0,31 [0,08 ; 1,26];	-12,86 [- 27,50 ; 1,78]	0,1119	
		42	3 (7,1)	40	8 (20,0)	0,36 [0,10 ; 1,25]	0,31 [0,08 ; 1,26];	-12,86 [- 27,50 ; 1,78]	0,1119	
	2	42	3 (7,1)	40	8 (20,0)	0,36 [0,10 ; 1,25]	0,31 [0,08 ; 1,26];	-12,86 [- 27,50 ; 1,78]	0,1119	
		42	3 (7,1)	40	8 (20,0)	0,36 [0,10 ; 1,25]	0,31 [0,08 ; 1,26];	-12,86 [- 27,50 ; 1,78]	0,1119	
		113	16 (14,2)	122	31 (25,4)	0,56 [0,32 ; 0,96]	0,48 [0,25 ; 0,94];	-11,25 [- 21,30 ; -1,20]	0,0346	
		113	16 (14,2)	122	31 (25,4)	0,56 [0,32 ; 0,96]	0,48 [0,25 ; 0,94];	-11,25 [- 21,30 ; -1,20]	0,0346	
Received approved disease modifying MS drug	No	166	25 (15,1)	185	46 (24,9)	0,61 [0,39 ; 0,94]	0,54 [0,31 ; 0,92];	-9,80 [-18,07 ; -1,53]	0,0241	0,6542
	Yes	106	11 (10,4)	87	18 (20,7)	0,50 [0,25 ; 1,00]	0,44 [0,20 ; 1,00];	-10,31 [- 20,62 ; -0,01]	0,0672	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	34 (13,9)	250	58 (23,2)	0,60 [0,41 ; 0,88]	0,53 [0,33 ; 0,85];	-9,32 [-16,11 ; -2,53]	0,0080	0,3193
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	6 (27,3)	0,27 [0,06 ; 1,21]	0,21 [0,04 ; 1,19];	-19,87 [-40,93 ; 1,20]	0,1172	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-295: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	176	71 (40,3)	156	44 (28,2)	1,43 [1,05 ; 1,95]	1,72 [1,09 ; 2,73];	12,14 [2,02 ; 22,25]	0,0213	0,1393
	>= 38 years	96	27 (28,1)	116	34 (29,3)	0,96 [0,63 ; 1,47]	0,94 [0,52 ; 1,72];	-1,19 [-13,41 ; 11,04]	0,8798	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	80 (36,7)	206	61 (29,6)	1,24 [0,94 ; 1,63]	1,38 [0,92 ; 2,07];	7,09 [-1,85 ; 16,02]	0,1237	0,8916
	>3.5	54	18 (33,3)	66	17 (25,8)	1,29 [0,74 ; 2,26]	1,44 [0,65 ; 3,18];	7,58 [-8,84 ; 23,99]	0,4217	
Gender	Female	178	60 (33,7)	176	54 (30,7)	1,10 [0,81 ; 1,49]	1,15 [0,74 ; 1,80];	3,03 [-6,70 ; 12,75]	0,5707	0,1484
	Male	94	38 (40,4)	96	24 (25,0)	1,62 [1,06 ; 2,47]	2,04 [1,10 ; 3,78];	15,43 [2,26 ; 28,60]	0,0301	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	55 (39,0)	135	34 (25,2)	1,55 [1,08 ; 2,21]	1,90 [1,13 ; 3,18];	13,82 [2,94 ; 24,70]	0,0149	0,1345
	0	131	43 (32,8)	135	42 (31,1)	1,06 [0,74 ; 1,50]	1,08 [0,65 ; 1,81];	1,71 [-9,50 ; 12,92]	0,7935	
	NA			2	2 (100,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	36 (30,8)	110	35 (31,8)	0,97 [0,66 ; 1,42]	0,95 [0,54 ; 1,67];	-1,05 [-13,12 ; 11,02]	0,8869	0,1098
		117	36 (30,8)	110	35 (31,8)	0,97 [0,66 ; 1,42]	0,95 [0,54 ; 1,67];	-1,05 [-13,12 ; 11,02]	0,8869	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	36 (30,8)	110	35 (31,8)	0,97 [0,66 ; 1,42]	0,95 [0,54 ; 1,67];	-1,05 [-13,12 ; 11,02]	0,8869	
		117	36 (30,8)	110	35 (31,8)	0,97 [0,66 ; 1,42]	0,95 [0,54 ; 1,67];	-1,05 [-13,12 ; 11,02]	0,8869	
	>=3	42	20 (47,6)	40	11 (27,5)	1,73 [0,96 ; 3,14]	2,40 [0,95 ; 6,02];	20,12 [-0,37 ; 40,60]	0,0717	
		42	20 (47,6)	40	11 (27,5)	1,73 [0,96 ; 3,14]	2,40 [0,95 ; 6,02];	20,12 [-0,37 ; 40,60]	0,0717	
		42	20 (47,6)	40	11 (27,5)	1,73 [0,96 ; 3,14]	2,40 [0,95 ; 6,02];	20,12 [-0,37 ; 40,60]	0,0717	
		42	20 (47,6)	40	11 (27,5)	1,73 [0,96 ; 3,14]	2,40 [0,95 ; 6,02];	20,12 [-0,37 ; 40,60]	0,0717	
	2	113	42 (37,2)	122	32 (26,2)	1,42 [0,97 ; 2,08]	1,66 [0,95 ; 2,90];	10,94 [-0,91 ; 22,78]	0,0914	
		113	42 (37,2)	122	32 (26,2)	1,42 [0,97 ; 2,08]	1,66 [0,95 ; 2,90];	10,94 [-0,91 ; 22,78]	0,0914	
113		42 (37,2)	122	32 (26,2)	1,42 [0,97 ; 2,08]	1,66 [0,95 ; 2,90];	10,94 [-0,91 ; 22,78]	0,0914		
113		42 (37,2)	122	32 (26,2)	1,42 [0,97 ; 2,08]	1,66 [0,95 ; 2,90];	10,94 [-0,91 ; 22,78]	0,0914		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	61 (36,7)	185	51 (27,6)	1,33 [0,98 ; 1,81]	1,53 [0,97 ; 2,40];	9,18 [-0,58 ; 18,94]	0,0679	0,5157
	Yes	106	37 (34,9)	87	27 (31,0)	1,12 [0,75 ; 1,69]	1,19 [0,65 ; 2,18];	3,87 [-9,43 ; 17,17]	0,6455	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	96 (39,2)	250	75 (30,0)	1,31 [1,02 ; 1,67]	1,50 [1,04 ; 2,18];	9,18 [0,84 ; 17,53]	0,0375	0,3185
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	3 (13,6)	0,54 [0,10 ; 2,97]	0,51 [0,08 ; 3,34];	-6,23 [-23,64 ; 11,18]	0,6457	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-296: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	26 (14,8)	156	20 (12,8)	1,15 [0,67 ; 1,98]	1,18 [0,63 ; 2,21];	1,95 [-5,46 ; 9,37]	0,6362	0,5255
	>= 38 years	96	17 (17,7)	116	23 (19,8)	0,89 [0,51 ; 1,57]	0,87 [0,43 ; 1,74];	-2,12 [-12,65 ; 8,41]	0,7275	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	34 (15,6)	206	26 (12,6)	1,24 [0,77 ; 1,98]	1,28 [0,74 ; 2,22];	2,97 [-3,64 ; 9,59]	0,4054	0,1446
	>3.5	54	9 (16,7)	66	17 (25,8)	0,65 [0,31 ; 1,33]	0,58 [0,23 ; 1,42];	-9,09 [-23,59 ; 5,40]	0,2700	
Gender	Female	178	31 (17,4)	176	25 (14,2)	1,23 [0,76 ; 1,99]	1,27 [0,72 ; 2,26];	3,21 [-4,38 ; 10,80]	0,4672	0,1663
	Male	94	12 (12,8)	96	18 (18,8)	0,68 [0,35 ; 1,33]	0,63 [0,29 ; 1,40];	-5,98 [-16,30 ; 4,33]	0,3209	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	20 (14,2)	135	20 (14,8)	0,96 [0,54 ; 1,70]	0,95 [0,49 ; 1,86];	-0,63 [-8,94 ; 7,68]	1,0000	0,8535
	0	131	23 (17,6)	135	23 (17,0)	1,03 [0,61 ; 1,74]	1,04 [0,55 ; 1,96];	0,52 [-8,57 ; 9,61]	1,0000	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696	0,0332
		117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696		
		117	16 (13,7)	110	20 (18,2)	0,75 [0,41 ; 1,38]	0,71 [0,35 ; 1,46];	-4,51 [-14,03 ; 5,02]	0,3696		
	>=3	42	9 (21,4)	40	2 (5,0)	4,29 [0,99 ; 18,63]	5,18 [1,04 ; 25,71];	16,43 [2,30 ; 30,56]	0,0489		
		42	9 (21,4)	40	2 (5,0)	4,29 [0,99 ; 18,63]	5,18 [1,04 ; 25,71];	16,43 [2,30 ; 30,56]	0,0489		
		42	9 (21,4)	40	2 (5,0)	4,29 [0,99 ; 18,63]	5,18 [1,04 ; 25,71];	16,43 [2,30 ; 30,56]	0,0489		
		42	9 (21,4)	40	2 (5,0)	4,29 [0,99 ; 18,63]	5,18 [1,04 ; 25,71];	16,43 [2,30 ; 30,56]	0,0489		
	2	113	18 (15,9)	122	21 (17,2)	0,93 [0,52 ; 1,64]	0,91 [0,46 ; 1,82];	-1,28 [-10,79 ; 8,22]	0,8615		
		113	18 (15,9)	122	21 (17,2)	0,93 [0,52 ; 1,64]	0,91 [0,46 ; 1,82];	-1,28 [-10,79 ; 8,22]	0,8615		
		113	18 (15,9)	122	21 (17,2)	0,93 [0,52 ; 1,64]	0,91 [0,46 ; 1,82];	-1,28 [-10,79 ; 8,22]	0,8615		
		113	18 (15,9)	122	21 (17,2)	0,93 [0,52 ; 1,64]	0,91 [0,46 ; 1,82];	-1,28 [-10,79 ; 8,22]	0,8615		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	25 (15,1)	185	32 (17,3)	0,87 [0,54 ; 1,41]	0,85 [0,48 ; 1,50];	-2,24 [-9,94 ; 5,46]	0,6640	0,3163
		Yes	106	18 (17,0)	87	11 (12,6)	1,34 [0,67 ; 2,69]	1,41 [0,63 ; 3,18];	4,34 [-5,66 ; 14,33]	0,4262	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	37 (15,1)	250	38 (15,2)	0,99 [0,65 ; 1,51]	0,99 [0,61 ; 1,62];	-0,10 [-6,42 ; 6,22]	1,0000	0,9778
	USA and Western Europe	27	6 (22,2)	22	5 (22,7)	0,98 [0,34 ; 2,78]	0,97 [0,25 ; 3,74];	-0,51 [-24,01 ; 23,00]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-297: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	46 (26,1)	156	27 (17,3)	1,51 [0,99 ; 2,31]	1,69 [0,99 ; 2,88];	8,83 [0,03 ; 17,63]	0,0630	0,6647
	>= 38 years	96	26 (27,1)	116	24 (20,7)	1,31 [0,81 ; 2,12]	1,42 [0,75 ; 2,69];	6,39 [-5,15 ; 17,94]	0,3300	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	58 (26,6)	206	39 (18,9)	1,41 [0,98 ; 2,01]	1,55 [0,98 ; 2,46];	7,67 [-0,27 ; 15,61]	0,0649	0,9706
	>3.5	54	14 (25,9)	66	12 (18,2)	1,43 [0,72 ; 2,82]	1,57 [0,66 ; 3,77];	7,74 [-7,20 ; 22,68]	0,3748	
Gender	Female	178	48 (27,0)	176	39 (22,2)	1,22 [0,84 ; 1,76]	1,30 [0,80 ; 2,11];	4,81 [-4,15 ; 13,76]	0,3243	0,1671
	Male	94	24 (25,5)	96	12 (12,5)	2,04 [1,09 ; 3,84]	2,40 [1,12 ; 5,14];	13,03 [2,01 ; 24,05]	0,0264	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	35 (24,8)	135	25 (18,5)	1,34 [0,85 ; 2,11]	1,45 [0,81 ; 2,59];	6,30 [-3,38 ; 15,99]	0,2433	0,6930
	0	131	37 (28,2)	135	25 (18,5)	1,53 [0,98 ; 2,38]	1,73 [0,97 ; 3,08];	9,73 [-0,39 ; 19,84]	0,0813	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	33 (28,2)	110	17 (15,5)	1,83 [1,08 ; 3,08]	2,15 [1,12 ; 4,14];	12,75 [2,16 ; 23,34]	0,0248	0,3056
		117	33 (28,2)	110	17 (15,5)	1,83 [1,08 ; 3,08]	2,15 [1,12 ; 4,14];	12,75 [2,16 ; 23,34]	0,0248	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start	>=3	117	33 (28,2)	110	17 (15,5)	1,83 [1,08 ; 3,08]	2,15 [1,12 ; 4,14];	12,75 [2,16 ; 23,34]	0,0248		
		117	33 (28,2)	110	17 (15,5)	1,83 [1,08 ; 3,08]	2,15 [1,12 ; 4,14];	12,75 [2,16 ; 23,34]	0,0248		
		42	12 (28,6)	40	10 (25,0)	1,14 [0,56 ; 2,35]	1,20 [0,45 ; 3,20];	3,57 [-15,58 ; 22,72]	0,8053		
		42	12 (28,6)	40	10 (25,0)	1,14 [0,56 ; 2,35]	1,20 [0,45 ; 3,20];	3,57 [-15,58 ; 22,72]	0,8053		
		42	12 (28,6)	40	10 (25,0)	1,14 [0,56 ; 2,35]	1,20 [0,45 ; 3,20];	3,57 [-15,58 ; 22,72]	0,8053		
		42	12 (28,6)	40	10 (25,0)	1,14 [0,56 ; 2,35]	1,20 [0,45 ; 3,20];	3,57 [-15,58 ; 22,72]	0,8053		
	2	113	27 (23,9)	122	24 (19,7)	1,21 [0,75 ; 1,98]	1,28 [0,69 ; 2,39];	4,22 [-6,34 ; 14,78]	0,5267		
		113	27 (23,9)	122	24 (19,7)	1,21 [0,75 ; 1,98]	1,28 [0,69 ; 2,39];	4,22 [-6,34 ; 14,78]	0,5267		
		113	27 (23,9)	122	24 (19,7)	1,21 [0,75 ; 1,98]	1,28 [0,69 ; 2,39];	4,22 [-6,34 ; 14,78]	0,5267		
		113	27 (23,9)	122	24 (19,7)	1,21 [0,75 ; 1,98]	1,28 [0,69 ; 2,39];	4,22 [-6,34 ; 14,78]	0,5267		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	50 (30,1)	185	34 (18,4)	1,64 [1,12 ; 2,40]	1,91 [1,16 ; 3,15];	11,74 [2,81 ; 20,68]	0,0121	0,2153
		Yes	106	22 (20,8)	87	17 (19,5)	1,06 [0,60 ; 1,87]	1,08 [0,53 ; 2,19];	1,21 [-10,14 ; 12,57]	0,8591	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	69 (28,2)	250	49 (19,6)	1,44 [1,04 ; 1,98]	1,61 [1,06 ; 2,44]	8,56 [1,08 ; 16,04]	0,0270	0,8550
	USA and Western Europe	27	3 (11,1)	22	2 (9,1)	1,22 [0,22 ; 6,68]	1,25 [0,19 ; 8,23]	2,02 [-14,86 ; 18,90]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-298: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	29 (16,5)	156	24 (15,4)	1,07 [0,65 ; 1,76]	1,09 [0,60 ; 1,96];	1,09 [-6,79 ; 8,97]	0,8809	0,5724
	>= 38 years	96	21 (21,9)	116	29 (25,0)	0,88 [0,53 ; 1,43]	0,84 [0,44 ; 1,59];	-3,12 [-14,55 ; 8,30]	0,6288	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	35 (16,1)	206	36 (17,5)	0,92 [0,60 ; 1,40]	0,90 [0,54 ; 1,50];	-1,42 [-8,54 ; 5,70]	0,6988	0,6682
	>3.5	54	15 (27,8)	66	17 (25,8)	1,08 [0,60 ; 1,95]	1,11 [0,49 ; 2,50];	2,02 [-13,92 ; 17,96]	0,8378	
Gender	Female	178	34 (19,1)	176	38 (21,6)	0,88 [0,59 ; 1,34]	0,86 [0,51 ; 1,44];	-2,49 [-10,87 ; 5,89]	0,5987	0,5957
	Male	94	16 (17,0)	96	15 (15,6)	1,09 [0,57 ; 2,08]	1,11 [0,51 ; 2,39];	1,40 [-9,11 ; 11,91]	0,8459	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	27 (19,1)	135	22 (16,3)	1,18 [0,70 ; 1,96]	1,22 [0,65 ; 2,26];	2,85 [-6,15 ; 11,85]	0,6368	0,2728
	0	131	23 (17,6)	135	30 (22,2)	0,79 [0,49 ; 1,29]	0,75 [0,41 ; 1,37];	-4,66 [-14,24 ; 4,91]	0,3607	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	19 (16,2)	110	27 (24,5)	0,66 [0,39 ; 1,12]	0,60 [0,31 ; 1,15];	-8,31 [-18,76 ; 2,15]	0,1383	0,1021
		117	19 (16,2)	110	27 (24,5)	0,66 [0,39 ; 1,12]	0,60 [0,31 ; 1,15];	-8,31 [-18,76 ; 2,15]	0,1383	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	19 (16,2)	110	27 (24,5)	0,66 [0,39 ; 1,12]	0,60 [0,31 ; 1,15];	-8,31 [-18,76 ; 2,15]	0,1383	
		117	19 (16,2)	110	27 (24,5)	0,66 [0,39 ; 1,12]	0,60 [0,31 ; 1,15];	-8,31 [-18,76 ; 2,15]	0,1383	
	>=3	42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817	
		42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817	
		42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817	
		42	9 (21,4)	40	5 (12,5)	1,71 [0,63 ; 4,68]	1,91 [0,58 ; 6,29];	8,93 [-7,17 ; 25,02]	0,3817	
	2	113	22 (19,5)	122	21 (17,2)	1,13 [0,66 ; 1,94]	1,16 [0,60 ; 2,25];	2,26 [-7,65 ; 12,16]	0,7363	
		113	22 (19,5)	122	21 (17,2)	1,13 [0,66 ; 1,94]	1,16 [0,60 ; 2,25];	2,26 [-7,65 ; 12,16]	0,7363	
113		22 (19,5)	122	21 (17,2)	1,13 [0,66 ; 1,94]	1,16 [0,60 ; 2,25];	2,26 [-7,65 ; 12,16]	0,7363		
113		22 (19,5)	122	21 (17,2)	1,13 [0,66 ; 1,94]	1,16 [0,60 ; 2,25];	2,26 [-7,65 ; 12,16]	0,7363		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	29 (17,5)	185	34 (18,4)	0,95 [0,61 ; 1,49]	0,94 [0,54 ; 1,62];	-0,91 [-8,94 ; 7,12]	0,8895	0,8980
	Yes	106	21 (19,8)	87	19 (21,8)	0,91 [0,52 ; 1,58]	0,88 [0,44 ; 1,78];	-2,03 [-13,56 ; 9,50]	0,8586	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	48 (19,6)	250	48 (19,2)	1,02 [0,71 ; 1,46]	1,03 [0,66 ; 1,60];	0,39 [-6,58 ; 7,36]	1,0000	0,1594
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	5 (22,7)	0,33 [0,07 ; 1,52]	0,27 [0,05 ; 1,57];	-15,32 [-35,43 ; 4,79]	0,2192	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-299: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	22 (12,5)	156	22 (14,1)	0,89 [0,51 ; 1,54]	0,87 [0,46 ; 1,64];	-1,60 [-8,93 ; 5,73]	0,7463	0,5598
	>= 38 years	96	16 (16,7)	116	17 (14,7)	1,14 [0,61 ; 2,13]	1,16 [0,55 ; 2,45];	2,01 [-7,84 ; 11,86]	0,7074	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	28 (12,8)	206	28 (13,6)	0,94 [0,58 ; 1,54]	0,94 [0,53 ; 1,64];	-0,75 [-7,20 ; 5,70]	0,8862	0,7305
	>3.5	54	10 (18,5)	66	11 (16,7)	1,11 [0,51 ; 2,42]	1,14 [0,44 ; 2,92];	1,85 [-11,87 ; 15,57]	0,8134	
Gender	Female	178	26 (14,6)	176	26 (14,8)	0,99 [0,60 ; 1,63]	0,99 [0,55 ; 1,78];	-0,17 [-7,54 ; 7,21]	1,0000	0,9164
	Male	94	12 (12,8)	96	13 (13,5)	0,94 [0,45 ; 1,96]	0,93 [0,40 ; 2,17];	-0,78 [-10,39 ; 8,83]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	18 (12,8)	135	21 (15,6)	0,82 [0,46 ; 1,47]	0,79 [0,40 ; 1,57];	-2,79 [-11,02 ; 5,44]	0,6046	0,3631
	0	131	20 (15,3)	135	17 (12,6)	1,21 [0,67 ; 2,21]	1,25 [0,62 ; 2,51];	2,67 [-5,65 ; 11,00]	0,5965	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	15 (12,8)	110	11 (10,0)	1,28 [0,62 ; 2,67]	1,32 [0,58 ; 3,02];	2,82 [-5,43 ; 11,07]	0,5382	0,9380
		117	15 (12,8)	110	11 (10,0)	1,28 [0,62 ; 2,67]	1,32 [0,58 ; 3,02];	2,82 [-5,43 ; 11,07]	0,5382	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	117	15 (12,8)	110	11 (10,0)	1,28 [0,62 ; 2,67]	1,32 [0,58 ; 3,02];	2,82 [-5,43 ; 11,07]	0,5382	
		117	15 (12,8)	110	11 (10,0)	1,28 [0,62 ; 2,67]	1,32 [0,58 ; 3,02];	2,82 [-5,43 ; 11,07]	0,5382	
		42	9 (21,4)	40	7 (17,5)	1,22 [0,50 ; 2,98]	1,29 [0,43 ; 3,86];	3,93 [-13,18 ; 21,04]	0,7825	
		42	9 (21,4)	40	7 (17,5)	1,22 [0,50 ; 2,98]	1,29 [0,43 ; 3,86];	3,93 [-13,18 ; 21,04]	0,7825	
	2	42	9 (21,4)	40	7 (17,5)	1,22 [0,50 ; 2,98]	1,29 [0,43 ; 3,86];	3,93 [-13,18 ; 21,04]	0,7825	
		42	9 (21,4)	40	7 (17,5)	1,22 [0,50 ; 2,98]	1,29 [0,43 ; 3,86];	3,93 [-13,18 ; 21,04]	0,7825	
		113	14 (12,4)	122	21 (17,2)	0,72 [0,38 ; 1,35]	0,68 [0,33 ; 1,41];	-4,82 [-13,87 ; 4,22]	0,3605	
		113	14 (12,4)	122	21 (17,2)	0,72 [0,38 ; 1,35]	0,68 [0,33 ; 1,41];	-4,82 [-13,87 ; 4,22]	0,3605	
Received approved disease modifying MS drug	No	166	20 (12,0)	185	25 (13,5)	0,89 [0,51 ; 1,54]	0,88 [0,47 ; 1,65];	-1,47 [-8,45 ; 5,52]	0,7501	0,6961
	Yes	106	18 (17,0)	87	14 (16,1)	1,06 [0,56 ; 2,00]	1,07 [0,50 ; 2,29];	0,89 [-9,63 ; 11,41]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	34 (13,9)	250	38 (15,2)	0,91 [0,60 ; 1,40]	0,90 [0,55 ; 1,48];	-1,32 [-7,53 ; 4,89]	0,7035	0,2506
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	1 (4,5)	3,26 [0,39 ; 27,09]	3,65 [0,38 ; 35,34];	10,27 [-5,71 ; 26,25]	0,3622	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-300: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	18 (10,2)	156	24 (15,4)	0,66 [0,38 ; 1,18]	0,63 [0,33 ; 1,20];	-5,16 [-12,38 ; 2,06]	0,1865	0,5047
	>= 38 years	96	20 (20,8)	116	28 (24,1)	0,86 [0,52 ; 1,43]	0,83 [0,43 ; 1,59];	-3,30 [-14,56 ; 7,95]	0,6228	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	26 (11,9)	206	38 (18,4)	0,65 [0,41 ; 1,03]	0,60 [0,35 ; 1,03];	-6,52 [-13,34 ; 0,30]	0,0772	0,2528
	>3.5	54	12 (22,2)	66	14 (21,2)	1,05 [0,53 ; 2,07]	1,06 [0,44 ; 2,54];	1,01 [-13,83 ; 15,85]	1,0000	
Gender	Female	178	26 (14,6)	176	33 (18,8)	0,78 [0,49 ; 1,25]	0,74 [0,42 ; 1,30];	-4,14 [-11,90 ; 3,61]	0,3203	0,6507
	Male	94	12 (12,8)	96	19 (19,8)	0,65 [0,33 ; 1,25]	0,59 [0,27 ; 1,30];	-7,03 [-17,47 ; 3,42]	0,2395	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	16 (11,3)	135	24 (17,8)	0,64 [0,35 ; 1,15]	0,59 [0,30 ; 1,17];	-6,43 [-14,74 ; 1,88]	0,1708	0,5485
	0	131	22 (16,8)	135	28 (20,7)	0,81 [0,49 ; 1,34]	0,77 [0,42 ; 1,43];	-3,95 [-13,31 ; 5,42]	0,4360	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	13 (11,1)	110	23 (20,9)	0,53 [0,28 ; 1,00]	0,47 [0,23 ; 0,99];	-9,80 [-19,29 ; -0,30]	0,0474	0,1294
		117	13 (11,1)	110	23 (20,9)	0,53 [0,28 ; 1,00]	0,47 [0,23 ; 0,99];	-9,80 [-19,29 ; -0,30]	0,0474	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	13 (11,1)	110	23 (20,9)	0,53 [0,28 ; 1,00]	0,47 [0,23 ; 0,99];	-9,80 [-19,29 ; -0,30]	0,0474	
		117	13 (11,1)	110	23 (20,9)	0,53 [0,28 ; 1,00]	0,47 [0,23 ; 0,99];	-9,80 [-19,29 ; -0,30]	0,0474	
	>=3	42	10 (23,8)	40	8 (20,0)	1,19 [0,52 ; 2,71]	1,25 [0,44 ; 3,58];	3,81 [-14,07 ; 21,69]	0,7916	
		42	10 (23,8)	40	8 (20,0)	1,19 [0,52 ; 2,71]	1,25 [0,44 ; 3,58];	3,81 [-14,07 ; 21,69]	0,7916	
		42	10 (23,8)	40	8 (20,0)	1,19 [0,52 ; 2,71]	1,25 [0,44 ; 3,58];	3,81 [-14,07 ; 21,69]	0,7916	
		42	10 (23,8)	40	8 (20,0)	1,19 [0,52 ; 2,71]	1,25 [0,44 ; 3,58];	3,81 [-14,07 ; 21,69]	0,7916	
	2	113	15 (13,3)	122	21 (17,2)	0,77 [0,42 ; 1,42]	0,74 [0,36 ; 1,51];	-3,94 [-13,10 ; 5,23]	0,4700	
		113	15 (13,3)	122	21 (17,2)	0,77 [0,42 ; 1,42]	0,74 [0,36 ; 1,51];	-3,94 [-13,10 ; 5,23]	0,4700	
113		15 (13,3)	122	21 (17,2)	0,77 [0,42 ; 1,42]	0,74 [0,36 ; 1,51];	-3,94 [-13,10 ; 5,23]	0,4700		
113		15 (13,3)	122	21 (17,2)	0,77 [0,42 ; 1,42]	0,74 [0,36 ; 1,51];	-3,94 [-13,10 ; 5,23]	0,4700		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	22 (13,3)	185	37 (20,0)	0,66 [0,41 ; 1,08]	0,61 [0,34 ; 1,09];	-6,75 [-14,48 ; 0,99]	0,1155	0,5003
	Yes	106	16 (15,1)	87	15 (17,2)	0,88 [0,46 ; 1,67]	0,85 [0,40 ; 1,84];	-2,15 [-12,61 ; 8,31]	0,6984	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	35 (14,3)	250	48 (19,2)	0,74 [0,50 ; 1,11]	0,70 [0,44 ; 1,13];	-4,91 [-11,47 ; 1,65]	0,1506	0,7901
	USA and Western Europe	27	3 (11,1)	22	4 (18,2)	0,61 [0,15 ; 2,45]	0,56 [0,11 ; 2,83];	-7,07 [-27,08 ; 12,94]	0,6854	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-301: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	52 (29,5)	156	33 (21,2)	1,40 [0,96 ; 2,04]	1,56 [0,95 ; 2,58];	8,39 [-0,91 ; 17,69]	0,1012	0,0372
	>= 38 years	96	15 (15,6)	116	27 (23,3)	0,67 [0,38 ; 1,19]	0,61 [0,30 ; 1,23];	-7,65 [-18,23 ; 2,93]	0,1718	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	55 (25,2)	206	43 (20,9)	1,21 [0,85 ; 1,72]	1,28 [0,81 ; 2,01];	4,36 [-3,65 ; 12,36]	0,3016	0,3705
	>3.5	54	12 (22,2)	66	17 (25,8)	0,86 [0,45 ; 1,65]	0,82 [0,35 ; 1,92];	-3,54 [-18,84 ; 11,77]	0,6750	
Gender	Female	178	45 (25,3)	176	44 (25,0)	1,01 [0,71 ; 1,45]	1,02 [0,63 ; 1,64];	0,28 [-8,76 ; 9,32]	1,0000	0,3465
	Male	94	22 (23,4)	96	16 (16,7)	1,40 [0,79 ; 2,50]	1,53 [0,74 ; 3,13];	6,74 [-4,61 ; 18,09]	0,2792	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	36 (25,5)	135	32 (23,7)	1,08 [0,71 ; 1,63]	1,10 [0,64 ; 1,91];	1,83 [-8,33 ; 11,99]	0,7805	0,8543
	0	131	31 (23,7)	135	28 (20,7)	1,14 [0,73 ; 1,79]	1,18 [0,66 ; 2,11];	2,92 [-7,06 ; 12,91]	0,6582	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	32 (27,4)	110	25 (22,7)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,28 [0,70 ; 2,34];	4,62 [-6,63 ; 15,87]	0,4472	0,6573
		117	32 (27,4)	110	25 (22,7)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,28 [0,70 ; 2,34];	4,62 [-6,63 ; 15,87]	0,4472	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	32 (27,4)	110	25 (22,7)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,28 [0,70 ; 2,34];	4,62 [-6,63 ; 15,87]	0,4472		
		117	32 (27,4)	110	25 (22,7)	1,20 [0,76 ; 1,89]	1,28 [0,70 ; 2,34];	4,62 [-6,63 ; 15,87]	0,4472		
		>=3	42	11 (26,2)	40	7 (17,5)	1,50 [0,64 ; 3,48]	1,67 [0,58 ; 4,86];	8,69 [-9,07 ; 26,45]	0,4273	
		42	11 (26,2)	40	7 (17,5)	1,50 [0,64 ; 3,48]	1,67 [0,58 ; 4,86];	8,69 [-9,07 ; 26,45]	0,4273		
		42	11 (26,2)	40	7 (17,5)	1,50 [0,64 ; 3,48]	1,67 [0,58 ; 4,86];	8,69 [-9,07 ; 26,45]	0,4273		
		42	11 (26,2)	40	7 (17,5)	1,50 [0,64 ; 3,48]	1,67 [0,58 ; 4,86];	8,69 [-9,07 ; 26,45]	0,4273		
	2	113	24 (21,2)	122	28 (23,0)	0,93 [0,57 ; 1,50]	0,91 [0,49 ; 1,68];	-1,71 [-12,32 ; 8,90]	0,8752		
		113	24 (21,2)	122	28 (23,0)	0,93 [0,57 ; 1,50]	0,91 [0,49 ; 1,68];	-1,71 [-12,32 ; 8,90]	0,8752		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	41 (24,7)	185	39 (21,1)	1,17 [0,80 ; 1,72]	1,23 [0,75 ; 2,02];	3,62 [-5,19 ; 12,43]	0,4462	0,6599	
	Yes	106	26 (24,5)	87	21 (24,1)	1,02 [0,62 ; 1,68]	1,02 [0,53 ; 1,98];	0,39 [-11,77 ; 12,55]	1,0000		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	63 (25,7)	250	57 (22,8)	1,13 [0,83 ; 1,54]	1,17 [0,78 ; 1,77];	2,91 [-4,64 ; 10,46]	0,4644	0,9591
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	3 (13,6)	1,09 [0,27 ; 4,35]	1,10 [0,22 ; 5,54];	1,18 [-18,45 ; 20,80]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-302: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	19 (10,8)	156	14 (9,0)	1,20 [0,62 ; 2,32]	1,23 [0,59 ; 2,54];	1,82 [-4,59 ; 8,23]	0,7137	0,6906
	>= 38 years	96	21 (21,9)	116	25 (21,6)	1,02 [0,61 ; 1,70]	1,02 [0,53 ; 1,96];	0,32 [-10,83 ; 11,48]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	27 (12,4)	206	24 (11,7)	1,06 [0,63 ; 1,78]	1,07 [0,60 ; 1,93];	0,73 [-5,46 ; 6,92]	0,8817	0,9933
	>3.5	54	13 (24,1)	66	15 (22,7)	1,06 [0,55 ; 2,03]	1,08 [0,46 ; 2,52];	1,35 [-13,89 ; 16,59]	1,0000	
Gender	Female	178	28 (15,7)	176	23 (13,1)	1,20 [0,72 ; 2,01]	1,24 [0,68 ; 2,25];	2,66 [-4,65 ; 9,97]	0,5456	0,3053
	Male	94	12 (12,8)	96	16 (16,7)	0,77 [0,38 ; 1,53]	0,73 [0,33 ; 1,64];	-3,90 [-13,95 ; 6,15]	0,5406	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	16 (11,3)	135	18 (13,3)	0,85 [0,45 ; 1,60]	0,83 [0,41 ; 1,71];	-1,99 [-9,75 ; 5,78]	0,7148	0,4431
	0	131	24 (18,3)	135	21 (15,6)	1,18 [0,69 ; 2,01]	1,22 [0,64 ; 2,31];	2,77 [-6,25 ; 11,78]	0,6245	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	17 (14,5)	110	18 (16,4)	0,89 [0,48 ; 1,63]	0,87 [0,42 ; 1,79];	-1,83 [-11,24 ; 7,58]	0,7172	0,2437
		117	17 (14,5)	110	18 (16,4)	0,89 [0,48 ; 1,63]	0,87 [0,42 ; 1,79];	-1,83 [-11,24 ; 7,58]	0,7172	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	17 (14,5)	110	18 (16,4)	0,89 [0,48 ; 1,63]	0,87 [0,42 ; 1,79];	-1,83 [-11,24 ; 7,58]	0,7172	
		117	17 (14,5)	110	18 (16,4)	0,89 [0,48 ; 1,63]	0,87 [0,42 ; 1,79];	-1,83 [-11,24 ; 7,58]	0,7172	
	>=3	42	8 (19,0)	40	4 (10,0)	1,90 [0,62 ; 5,83]	2,12 [0,58 ; 7,68];	9,05 [-6,03 ; 24,13]	0,3513	
		42	8 (19,0)	40	4 (10,0)	1,90 [0,62 ; 5,83]	2,12 [0,58 ; 7,68];	9,05 [-6,03 ; 24,13]	0,3513	
		42	8 (19,0)	40	4 (10,0)	1,90 [0,62 ; 5,83]	2,12 [0,58 ; 7,68];	9,05 [-6,03 ; 24,13]	0,3513	
		42	8 (19,0)	40	4 (10,0)	1,90 [0,62 ; 5,83]	2,12 [0,58 ; 7,68];	9,05 [-6,03 ; 24,13]	0,3513	
	2	113	15 (13,3)	122	17 (13,9)	0,95 [0,50 ; 1,82]	0,95 [0,45 ; 2,00];	-0,66 [-9,43 ; 8,11]	1,0000	
		113	15 (13,3)	122	17 (13,9)	0,95 [0,50 ; 1,82]	0,95 [0,45 ; 2,00];	-0,66 [-9,43 ; 8,11]	1,0000	
113		15 (13,3)	122	17 (13,9)	0,95 [0,50 ; 1,82]	0,95 [0,45 ; 2,00];	-0,66 [-9,43 ; 8,11]	1,0000		
113		15 (13,3)	122	17 (13,9)	0,95 [0,50 ; 1,82]	0,95 [0,45 ; 2,00];	-0,66 [-9,43 ; 8,11]	1,0000		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	21 (12,7)	185	24 (13,0)	0,98 [0,56 ; 1,68]	0,97 [0,52 ; 1,82];	-0,32 [-7,32 ; 6,68]	1,0000	0,8793
	Yes	106	19 (17,9)	87	15 (17,2)	1,04 [0,56 ; 1,92]	1,05 [0,50 ; 2,21];	0,68 [-10,10 ; 11,47]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	36 (14,7)	250	34 (13,6)	1,08 [0,70 ; 1,67]	1,09 [0,66 ; 1,81];	1,09 [-5,05 ; 7,23]	0,7967	0,4358
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	5 (22,7)	0,65 [0,20 ; 2,14]	0,59 [0,14 ; 2,54];	-7,91 [-29,96 ; 14,14]	0,7126	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-303: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	70 (39,8)	156	58 (37,2)	1,07 [0,81 ; 1,41]	1,12 [0,72 ; 1,74];	2,59 [-7,89 ; 13,07]	0,6525	0,8619
	>= 38 years	96	26 (27,1)	116	28 (24,1)	1,12 [0,71 ; 1,78]	1,17 [0,63 ; 2,17];	2,95 [-8,87 ; 14,76]	0,6381	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	84 (38,5)	206	70 (34,0)	1,13 [0,88 ; 1,46]	1,22 [0,82 ; 1,81];	4,55 [-4,59 ; 13,69]	0,3636	0,5553
	>3.5	54	12 (22,2)	66	16 (24,2)	0,92 [0,48 ; 1,77]	0,89 [0,38 ; 2,10];	-2,02 [-17,18 ; 13,14]	0,8314	
Gender	Female	178	65 (36,5)	176	61 (34,7)	1,05 [0,80 ; 1,39]	1,08 [0,70 ; 1,68];	1,86 [-8,12 ; 11,83]	0,7400	0,4939
	Male	94	31 (33,0)	96	25 (26,0)	1,27 [0,81 ; 1,97]	1,40 [0,75 ; 2,62];	6,94 [-6,00 ; 19,88]	0,3407	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	55 (39,0)	135	45 (33,3)	1,17 [0,85 ; 1,60]	1,28 [0,78 ; 2,09];	5,67 [-5,64 ; 16,99]	0,3808	0,7557
	0	131	41 (31,3)	135	39 (28,9)	1,08 [0,75 ; 1,56]	1,12 [0,66 ; 1,89];	2,41 [-8,61 ; 13,43]	0,6901	
	NA			2	2 (100,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	42 (35,9)	110	26 (23,6)	1,52 [1,00 ; 2,30]	1,81 [1,01 ; 3,23];	12,26 [0,49 ; 24,03]	0,0591	0,0257
		117	42 (35,9)	110	26 (23,6)	1,52 [1,00 ; 2,30]	1,81 [1,01 ; 3,23];	12,26 [0,49 ; 24,03]	0,0591	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	42 (35,9)	110	26 (23,6)	1,52 [1,00 ; 2,30]	1,81 [1,01 ; 3,23];	12,26 [0,49 ; 24,03]	0,0591		
		117	42 (35,9)	110	26 (23,6)	1,52 [1,00 ; 2,30]	1,81 [1,01 ; 3,23];	12,26 [0,49 ; 24,03]	0,0591		
		>=3	42	15 (35,7)	40	20 (50,0)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,56 [0,23 ; 1,35];	-14,29 [- 35,50 ; 6,93]	0,2643	
		42	15 (35,7)	40	20 (50,0)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,56 [0,23 ; 1,35];	-14,29 [- 35,50 ; 6,93]	0,2643		
		42	15 (35,7)	40	20 (50,0)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,56 [0,23 ; 1,35];	-14,29 [- 35,50 ; 6,93]	0,2643		
		42	15 (35,7)	40	20 (50,0)	0,71 [0,43 ; 1,19]	0,56 [0,23 ; 1,35];	-14,29 [- 35,50 ; 6,93]	0,2643		
	2	113	39 (34,5)	122	40 (32,8)	1,05 [0,73 ; 1,51]	1,08 [0,63 ; 1,86];	1,73 [-10,37 ; 13,82]	0,7842		
		113	39 (34,5)	122	40 (32,8)	1,05 [0,73 ; 1,51]	1,08 [0,63 ; 1,86];	1,73 [-10,37 ; 13,82]	0,7842		
	113	39 (34,5)	122	40 (32,8)	1,05 [0,73 ; 1,51]	1,08 [0,63 ; 1,86];	1,73 [-10,37 ; 13,82]	0,7842			
	113	39 (34,5)	122	40 (32,8)	1,05 [0,73 ; 1,51]	1,08 [0,63 ; 1,86];	1,73 [-10,37 ; 13,82]	0,7842			
Received approved disease modifying MS drug	No	166	68 (41,0)	185	62 (33,5)	1,22 [0,93 ; 1,61]	1,38 [0,89 ; 2,13];	7,45 [-2,66 ; 17,56]	0,1523	0,3776	
	Yes	106	28 (26,4)	87	24 (27,6)	0,96 [0,60 ; 1,53]	0,94 [0,50 ; 1,78];	-1,17 [-13,77 ; 11,42]	0,8718		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	90 (36,7)	250	81 (32,4)	1,13 [0,89 ; 1,45]	1,21 [0,84 ; 1,76];	4,33 [-4,04 ; 12,71]	0,3447	0,7877
	USA and Western Europe	27	6 (22,2)	22	5 (22,7)	0,98 [0,34 ; 2,78]	0,97 [0,25 ; 3,74];	-0,51 [-24,01 ; 23,00]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-304: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	12 (6,8)	156	10 (6,4)	1,06 [0,47 ; 2,39]	1,07 [0,45 ; 2,55];	0,41 [-4,94 ; 5,76]	1,0000	0,3950
	>= 38 years	96	8 (8,3)	116	15 (12,9)	0,64 [0,29 ; 1,45]	0,61 [0,25 ; 1,51];	-4,60 [-12,83 ; 3,64]	0,3759	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	18 (8,3)	206	18 (8,7)	0,94 [0,51 ; 1,77]	0,94 [0,47 ; 1,86];	-0,48 [-5,79 ; 4,83]	0,8638	0,2399
	>3.5	54	2 (3,7)	66	7 (10,6)	0,35 [0,08 ; 1,61]	0,32 [0,06 ; 1,63];	-6,90 [-15,88 ; 2,07]	0,1832	
Gender	Female	178	11 (6,2)	176	19 (10,8)	0,57 [0,28 ; 1,17]	0,54 [0,25 ; 1,18];	-4,62 [-10,41 ; 1,17]	0,1305	0,1164
	Male	94	9 (9,6)	96	6 (6,2)	1,53 [0,57 ; 4,14]	1,59 [0,54 ; 4,65];	3,32 [-4,35 ; 10,99]	0,4319	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	9 (6,4)	135	14 (10,4)	0,62 [0,28 ; 1,37]	0,59 [0,25 ; 1,41];	-3,99 [-10,52 ; 2,55]	0,2786	0,3753
	0	131	11 (8,4)	135	11 (8,1)	1,03 [0,46 ; 2,29]	1,03 [0,43 ; 2,47];	0,25 [-6,37 ; 6,87]	1,0000	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	9 (7,7)	110	9 (8,2)	0,94 [0,39 ; 2,28]	0,94 [0,36 ; 2,45];	-0,49 [-7,53 ; 6,55]	1,0000	0,9863
		117	9 (7,7)	110	9 (8,2)	0,94 [0,39 ; 2,28]	0,94 [0,36 ; 2,45];	-0,49 [-7,53 ; 6,55]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	9 (7,7)	110	9 (8,2)	0,94 [0,39 ; 2,28]	0,94 [0,36 ; 2,45];	-0,49 [-7,53 ; 6,55]	1,0000		
		117	9 (7,7)	110	9 (8,2)	0,94 [0,39 ; 2,28]	0,94 [0,36 ; 2,45];	-0,49 [-7,53 ; 6,55]	1,0000		
		>=3	42	5 (11,9)	40	5 (12,5)	0,95 [0,30 ; 3,04]	0,95 [0,25 ; 3,55];	-0,60 [-14,77 ; 13,58]	1,0000	
		42	5 (11,9)	40	5 (12,5)	0,95 [0,30 ; 3,04]	0,95 [0,25 ; 3,55];	-0,60 [-14,77 ; 13,58]	1,0000		
		42	5 (11,9)	40	5 (12,5)	0,95 [0,30 ; 3,04]	0,95 [0,25 ; 3,55];	-0,60 [-14,77 ; 13,58]	1,0000		
		42	5 (11,9)	40	5 (12,5)	0,95 [0,30 ; 3,04]	0,95 [0,25 ; 3,55];	-0,60 [-14,77 ; 13,58]	1,0000		
	2	113	6 (5,3)	122	11 (9,0)	0,59 [0,23 ; 1,54]	0,57 [0,20 ; 1,58];	-3,71 [-10,26 ; 2,84]	0,3205		
		113	6 (5,3)	122	11 (9,0)	0,59 [0,23 ; 1,54]	0,57 [0,20 ; 1,58];	-3,71 [-10,26 ; 2,84]	0,3205		
		113	6 (5,3)	122	11 (9,0)	0,59 [0,23 ; 1,54]	0,57 [0,20 ; 1,58];	-3,71 [-10,26 ; 2,84]	0,3205		
		113	6 (5,3)	122	11 (9,0)	0,59 [0,23 ; 1,54]	0,57 [0,20 ; 1,58];	-3,71 [-10,26 ; 2,84]	0,3205		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	13 (7,8)	185	15 (8,1)	0,97 [0,47 ; 1,97]	0,96 [0,44 ; 2,09];	-0,28 [-5,95 ; 5,40]	1,0000	0,3848
		Yes	106	7 (6,6)	87	10 (11,5)	0,57 [0,23 ; 1,45]	0,54 [0,20 ; 1,50];	-4,89 [-13,09 ; 3,31]	0,3085	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	18 (7,3)	250	24 (9,6)	0,77 [0,43 ; 1,37]	0,75 [0,39 ; 1,41]	-2,25 [-7,15 ; 2,65]	0,4214	0,5398
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	1 (4,5)	1,63 [0,16 ; 16,81]	1,68 [0,14 ; 19,85]	2,86 [-10,30 ; 16,03]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-305: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	34 (19,3)	156	32 (20,5)	0,94 [0,61 ; 1,45]	0,93 [0,54 ; 1,59];	-1,19 [-9,81 ; 7,42]	0,7850	0,7441
	>= 38 years	96	10 (10,4)	116	11 (9,5)	1,10 [0,49 ; 2,48]	1,11 [0,45 ; 2,74];	0,93 [-7,18 ; 9,04]	0,8220	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	38 (17,4)	206	36 (17,5)	1,00 [0,66 ; 1,51]	1,00 [0,60 ; 1,65];	-0,04 [-7,27 ; 7,18]	1,0000	0,9312
	>3.5	54	6 (11,1)	66	7 (10,6)	1,05 [0,37 ; 2,93]	1,05 [0,33 ; 3,34];	0,51 [-10,70 ; 11,71]	1,0000	
Gender	Female	178	22 (12,4)	176	25 (14,2)	0,87 [0,51 ; 1,48]	0,85 [0,46 ; 1,58];	-1,84 [-8,91 ; 5,22]	0,6410	0,3602
	Male	94	22 (23,4)	96	18 (18,8)	1,25 [0,72 ; 2,17]	1,32 [0,66 ; 2,67];	4,65 [-6,93 ; 16,24]	0,4792	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	25 (17,7)	135	26 (19,3)	0,92 [0,56 ; 1,51]	0,90 [0,49 ; 1,66];	-1,53 [-10,69 ; 7,64]	0,7588	0,5776
	0	131	19 (14,5)	135	17 (12,6)	1,15 [0,63 ; 2,12]	1,18 [0,58 ; 2,38];	1,91 [-6,32 ; 10,14]	0,7212	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	18 (15,4)	110	15 (13,6)	1,13 [0,60 ; 2,13]	1,15 [0,55 ; 2,42];	1,75 [-7,41 ; 10,91]	0,8509	0,8821
		117	18 (15,4)	110	15 (13,6)	1,13 [0,60 ; 2,13]	1,15 [0,55 ; 2,42];	1,75 [-7,41 ; 10,91]	0,8509	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	18 (15,4)	110	15 (13,6)	1,13 [0,60 ; 2,13]	1,15 [0,55 ; 2,42];	1,75 [-7,41 ; 10,91]	0,8509	
		117	18 (15,4)	110	15 (13,6)	1,13 [0,60 ; 2,13]	1,15 [0,55 ; 2,42];	1,75 [-7,41 ; 10,91]	0,8509	
	>=3	42	11 (26,2)	40	10 (25,0)	1,05 [0,50 ; 2,19]	1,06 [0,39 ; 2,87];	1,19 [-17,70 ; 20,08]	1,0000	
		42	11 (26,2)	40	10 (25,0)	1,05 [0,50 ; 2,19]	1,06 [0,39 ; 2,87];	1,19 [-17,70 ; 20,08]	1,0000	
		42	11 (26,2)	40	10 (25,0)	1,05 [0,50 ; 2,19]	1,06 [0,39 ; 2,87];	1,19 [-17,70 ; 20,08]	1,0000	
		42	11 (26,2)	40	10 (25,0)	1,05 [0,50 ; 2,19]	1,06 [0,39 ; 2,87];	1,19 [-17,70 ; 20,08]	1,0000	
	2	113	15 (13,3)	122	18 (14,8)	0,90 [0,48 ; 1,70]	0,88 [0,42 ; 1,85];	-1,48 [-10,35 ; 7,39]	0,8515	
		113	15 (13,3)	122	18 (14,8)	0,90 [0,48 ; 1,70]	0,88 [0,42 ; 1,85];	-1,48 [-10,35 ; 7,39]	0,8515	
113		15 (13,3)	122	18 (14,8)	0,90 [0,48 ; 1,70]	0,88 [0,42 ; 1,85];	-1,48 [-10,35 ; 7,39]	0,8515		
113		15 (13,3)	122	18 (14,8)	0,90 [0,48 ; 1,70]	0,88 [0,42 ; 1,85];	-1,48 [-10,35 ; 7,39]	0,8515		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	26 (15,7)	185	32 (17,3)	0,91 [0,56 ; 1,45]	0,89 [0,50 ; 1,56];	-1,63 [-9,40 ; 6,13]	0,7737	0,3600
	Yes	106	18 (17,0)	87	11 (12,6)	1,34 [0,67 ; 2,69]	1,41 [0,63 ; 3,18];	4,34 [-5,66 ; 14,33]	0,4262	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	43 (17,6)	250	42 (16,8)	1,04 [0,71 ; 1,54]	1,05 [0,66 ; 1,68];	0,75 [-5,89 ; 7,40]	0,9052	0,8595
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	1 (4,5)	0,81 [0,05 ; 12,30]	0,81 [0,05 ; 13,70];	-0,84 [-12,09 ; 10,41]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-306: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	16 (9,1)	156	22 (14,1)	0,64 [0,35 ; 1,18]	0,61 [0,31 ; 1,21];	-5,01 [-11,93 ; 1,91]	0,1695	0,2044
	>= 38 years	96	16 (16,7)	116	17 (14,7)	1,14 [0,61 ; 2,13]	1,16 [0,55 ; 2,45];	2,01 [-7,84 ; 11,86]	0,7074	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	24 (11,0)	206	34 (16,5)	0,67 [0,41 ; 1,09]	0,63 [0,36 ; 1,10];	-5,50 [-12,05 ; 1,06]	0,1198	0,0718
	>3.5	54	8 (14,8)	66	5 (7,6)	1,96 [0,68 ; 5,63]	2,12 [0,65 ; 6,91];	7,24 [-4,19 ; 18,66]	0,2456	
Gender	Female	178	20 (11,2)	176	23 (13,1)	0,86 [0,49 ; 1,51]	0,84 [0,44 ; 1,60];	-1,83 [-8,64 ; 4,97]	0,6284	0,8003
	Male	94	12 (12,8)	96	16 (16,7)	0,77 [0,38 ; 1,53]	0,73 [0,33 ; 1,64];	-3,90 [-13,95 ; 6,15]	0,5406	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	14 (9,9)	135	10 (7,4)	1,34 [0,62 ; 2,91]	1,38 [0,59 ; 3,22];	2,52 [-4,10 ; 9,15]	0,5250	0,1265
	0	131	18 (13,7)	135	29 (21,5)	0,64 [0,37 ; 1,09]	0,58 [0,31 ; 1,11];	-7,74 [-16,84 ; 1,36]	0,1095	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	14 (12,0)	110	13 (11,8)	1,01 [0,50 ; 2,06]	1,01 [0,45 ; 2,27];	0,15 [-8,28 ; 8,57]	1,0000	0,5442
		117	14 (12,0)	110	13 (11,8)	1,01 [0,50 ; 2,06]	1,01 [0,45 ; 2,27];	0,15 [-8,28 ; 8,57]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	14 (12,0)	110	13 (11,8)	1,01 [0,50 ; 2,06]	1,01 [0,45 ; 2,27];	0,15 [-8,28 ; 8,57]	1,0000		
		117	14 (12,0)	110	13 (11,8)	1,01 [0,50 ; 2,06]	1,01 [0,45 ; 2,27];	0,15 [-8,28 ; 8,57]	1,0000		
	>=3	42	5 (11,9)	40	7 (17,5)	0,68 [0,24 ; 1,97]	0,64 [0,18 ; 2,20];	-5,60 [-20,91 ; 9,72]	0,5427		
		42	5 (11,9)	40	7 (17,5)	0,68 [0,24 ; 1,97]	0,64 [0,18 ; 2,20];	-5,60 [-20,91 ; 9,72]	0,5427		
		42	5 (11,9)	40	7 (17,5)	0,68 [0,24 ; 1,97]	0,64 [0,18 ; 2,20];	-5,60 [-20,91 ; 9,72]	0,5427		
		42	5 (11,9)	40	7 (17,5)	0,68 [0,24 ; 1,97]	0,64 [0,18 ; 2,20];	-5,60 [-20,91 ; 9,72]	0,5427		
	2	113	13 (11,5)	122	19 (15,6)	0,74 [0,38 ; 1,43]	0,70 [0,33 ; 1,50];	-4,07 [-12,79 ; 4,65]	0,4474		
		113	13 (11,5)	122	19 (15,6)	0,74 [0,38 ; 1,43]	0,70 [0,33 ; 1,50];	-4,07 [-12,79 ; 4,65]	0,4474		
		113	13 (11,5)	122	19 (15,6)	0,74 [0,38 ; 1,43]	0,70 [0,33 ; 1,50];	-4,07 [-12,79 ; 4,65]	0,4474		
		113	13 (11,5)	122	19 (15,6)	0,74 [0,38 ; 1,43]	0,70 [0,33 ; 1,50];	-4,07 [-12,79 ; 4,65]	0,4474		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	15 (9,0)	185	29 (15,7)	0,58 [0,32 ; 1,04]	0,53 [0,28 ; 1,04];	-6,64 [-13,46 ; 0,18]	0,0754	0,0654
		Yes	106	17 (16,0)	87	10 (11,5)	1,40 [0,67 ; 2,89]	1,47 [0,64 ; 3,40];	4,54 [-5,14 ; 14,22]	0,4097	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	29 (11,8)	250	37 (14,8)	0,80 [0,51 ; 1,26]	0,77 [0,46 ; 1,30];	-2,96 [-8,94 ; 3,01]	0,3566	0,6377
	USA and Western Europe	27	3 (11,1)	22	2 (9,1)	1,22 [0,22 ; 6,68]	1,25 [0,19 ; 8,23];	2,02 [-14,86 ; 18,90]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-307: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	48 (27,3)	156	32 (20,5)	1,33 [0,90 ; 1,97]	1,45 [0,87 ; 2,42];	6,76 [-2,37 ; 15,89]	0,1594	0,9094
	>= 38 years	96	24 (25,0)	116	21 (18,1)	1,38 [0,82 ; 2,32]	1,51 [0,78 ; 2,92];	6,90 [-4,24 ; 18,04]	0,2409	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	63 (28,9)	206	45 (21,8)	1,32 [0,95 ; 1,84]	1,45 [0,94 ; 2,26];	7,05 [-1,19 ; 15,30]	0,1183	0,9363
	>3.5	54	9 (16,7)	66	8 (12,1)	1,37 [0,57 ; 3,32]	1,45 [0,52 ; 4,06];	4,55 [-8,14 ; 17,23]	0,6005	
Gender	Female	178	45 (25,3)	176	35 (19,9)	1,27 [0,86 ; 1,88]	1,36 [0,83 ; 2,25];	5,39 [-3,30 ; 14,09]	0,2534	0,5773
	Male	94	27 (28,7)	96	18 (18,8)	1,53 [0,91 ; 2,59]	1,75 [0,88 ; 3,45];	9,97 [-2,05 ; 22,00]	0,1255	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	38 (27,0)	135	29 (21,5)	1,25 [0,82 ; 1,91]	1,35 [0,77 ; 2,35];	5,47 [-4,61 ; 15,55]	0,3267	0,6371
	0	131	34 (26,0)	135	24 (17,8)	1,46 [0,92 ; 2,32]	1,62 [0,90 ; 2,92];	8,18 [-1,72 ; 18,07]	0,1372	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	37 (31,6)	110	18 (16,4)	1,93 [1,17 ; 3,18]	2,36 [1,25 ; 4,47];	15,26 [4,36 ; 26,16]	0,0084	0,8983
		117	37 (31,6)	110	18 (16,4)	1,93 [1,17 ; 3,18]	2,36 [1,25 ; 4,47];	15,26 [4,36 ; 26,16]	0,0084	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	37 (31,6)	110	18 (16,4)	1,93 [1,17 ; 3,18]	2,36 [1,25 ; 4,47];	15,26 [4,36 ; 26,16]	0,0084		
		117	37 (31,6)	110	18 (16,4)	1,93 [1,17 ; 3,18]	2,36 [1,25 ; 4,47];	15,26 [4,36 ; 26,16]	0,0084		
		>=3	42	13 (31,0)	40	6 (15,0)	2,06 [0,87 ; 4,90]	2,54 [0,86 ; 7,53];	15,95 [-1,88 ; 33,78]	0,1176	
		42	13 (31,0)	40	6 (15,0)	2,06 [0,87 ; 4,90]	2,54 [0,86 ; 7,53];	15,95 [-1,88 ; 33,78]	0,1176		
		42	13 (31,0)	40	6 (15,0)	2,06 [0,87 ; 4,90]	2,54 [0,86 ; 7,53];	15,95 [-1,88 ; 33,78]	0,1176		
		42	13 (31,0)	40	6 (15,0)	2,06 [0,87 ; 4,90]	2,54 [0,86 ; 7,53];	15,95 [-1,88 ; 33,78]	0,1176		
	2	113	22 (19,5)	122	29 (23,8)	0,82 [0,50 ; 1,34]	0,78 [0,41 ; 1,45];	-4,30 [-14,81 ; 6,20]	0,4341		
		113	22 (19,5)	122	29 (23,8)	0,82 [0,50 ; 1,34]	0,78 [0,41 ; 1,45];	-4,30 [-14,81 ; 6,20]	0,4341		
		113	22 (19,5)	122	29 (23,8)	0,82 [0,50 ; 1,34]	0,78 [0,41 ; 1,45];	-4,30 [-14,81 ; 6,20]	0,4341		
		113	22 (19,5)	122	29 (23,8)	0,82 [0,50 ; 1,34]	0,78 [0,41 ; 1,45];	-4,30 [-14,81 ; 6,20]	0,4341		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	44 (26,5)	185	36 (19,5)	1,36 [0,92 ; 2,01]	1,49 [0,90 ; 2,46];	7,05 [-1,76 ; 15,86]	0,1273	0,9821
		Yes	106	28 (26,4)	87	17 (19,5)	1,35 [0,79 ; 2,30]	1,48 [0,75 ; 2,93];	6,87 [-4,95 ; 18,70]	0,3062	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	71 (29,0)	250	49 (19,6)	1,48 [1,08 ; 2,03]	1,67 [1,10 ; 2,54];	9,38 [1,86 ; 16,90]	0,0160	0,0712
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	4 (18,2)	0,20 [0,02 ; 1,69]	0,17 [0,02 ; 1,68];	-14,48 [-32,10 ; 3,14]	0,1597	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-308: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	33 (18,8)	156	29 (18,6)	1,01 [0,64 ; 1,58]	1,01 [0,58 ; 1,76];	0,16 [-8,24 ; 8,56]	1,0000	0,3235
	>= 38 years	96	17 (17,7)	116	29 (25,0)	0,71 [0,42 ; 1,21]	0,65 [0,33 ; 1,26];	-7,29 [-18,26 ; 3,68]	0,2421	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	35 (16,1)	206	43 (20,9)	0,77 [0,51 ; 1,15]	0,72 [0,44 ; 1,19];	-4,82 [-12,20 ; 2,57]	0,2119	0,2214
	>3.5	54	15 (27,8)	66	15 (22,7)	1,22 [0,66 ; 2,27]	1,31 [0,57 ; 2,99];	5,05 [-10,60 ; 20,70]	0,5338	
Gender	Female	178	35 (19,7)	176	36 (20,5)	0,96 [0,63 ; 1,46]	0,95 [0,57 ; 1,60];	-0,79 [-9,13 ; 7,55]	0,8948	0,3842
	Male	94	15 (16,0)	96	22 (22,9)	0,70 [0,39 ; 1,26]	0,64 [0,31 ; 1,32];	-6,96 [-18,16 ; 4,24]	0,2728	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	28 (19,9)	135	24 (17,8)	1,12 [0,68 ; 1,83]	1,15 [0,63 ; 2,10];	2,08 [-7,14 ; 11,30]	0,7584	0,1429
	0	131	22 (16,8)	135	34 (25,2)	0,67 [0,41 ; 1,08]	0,60 [0,33 ; 1,09];	-8,39 [-18,12 ; 1,33]	0,1002	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	0,2189
		117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	
		117	17 (14,5)	110	25 (22,7)	0,64 [0,37 ; 1,12]	0,58 [0,29 ; 1,14];	-8,20 [-18,30 ; 1,91]	0,1258	
	>=3	42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
		42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
		42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
		42	11 (26,2)	40	9 (22,5)	1,16 [0,54 ; 2,51]	1,22 [0,44 ; 3,36];	3,69 [-14,86 ; 22,25]	0,7991	
	2	113	22 (19,5)	122	24 (19,7)	0,99 [0,59 ; 1,66]	0,99 [0,52 ; 1,88];	-0,20 [-10,35 ; 9,95]	1,0000	
		113	22 (19,5)	122	24 (19,7)	0,99 [0,59 ; 1,66]	0,99 [0,52 ; 1,88];	-0,20 [-10,35 ; 9,95]	1,0000	
113		22 (19,5)	122	24 (19,7)	0,99 [0,59 ; 1,66]	0,99 [0,52 ; 1,88];	-0,20 [-10,35 ; 9,95]	1,0000		
113		22 (19,5)	122	24 (19,7)	0,99 [0,59 ; 1,66]	0,99 [0,52 ; 1,88];	-0,20 [-10,35 ; 9,95]	1,0000		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	29 (17,5)	185	39 (21,1)	0,83 [0,54 ; 1,28]	0,79 [0,46 ; 1,35];	-3,61 [-11,85 ; 4,63]	0,4193	0,8012
	Yes	106	21 (19,8)	87	19 (21,8)	0,91 [0,52 ; 1,58]	0,88 [0,44 ; 1,78];	-2,03 [-13,56 ; 9,50]	0,8586	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	46 (18,8)	250	55 (22,0)	0,85 [0,60 ; 1,21]	0,82 [0,53 ; 1,27];	-3,22 [-10,32 ; 3,87]	0,4350	0,7419
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	3 (13,6)	1,09 [0,27 ; 4,35]	1,10 [0,22 ; 5,54];	1,18 [-18,45 ; 20,80]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-309: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	49 (27,8)	156	43 (27,6)	1,01 [0,71 ; 1,43]	1,01 [0,63 ; 1,64];	0,28 [-9,37 ; 9,92]	1,0000	0,8701
	>= 38 years	96	22 (22,9)	116	25 (21,6)	1,06 [0,64 ; 1,76]	1,08 [0,56 ; 2,07];	1,36 [-9,89 ; 12,62]	0,8687	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	60 (27,5)	206	54 (26,2)	1,05 [0,77 ; 1,44]	1,07 [0,70 ; 1,64];	1,31 [-7,13 ; 9,75]	0,8267	0,8211
	>3.5	54	11 (20,4)	66	14 (21,2)	0,96 [0,48 ; 1,94]	0,95 [0,39 ; 2,31];	-0,84 [-15,42 ; 13,74]	1,0000	
Gender	Female	178	44 (24,7)	176	44 (25,0)	0,99 [0,69 ; 1,42]	0,99 [0,61 ; 1,60];	-0,28 [-9,29 ; 8,72]	1,0000	0,6217
	Male	94	27 (28,7)	96	24 (25,0)	1,15 [0,72 ; 1,84]	1,21 [0,64 ; 2,30];	3,72 [-8,87 ; 16,32]	0,6245	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	37 (26,2)	135	31 (23,0)	1,14 [0,75 ; 1,73]	1,19 [0,69 ; 2,07];	3,28 [-6,87 ; 13,43]	0,5773	0,5239
	0	131	34 (26,0)	135	37 (27,4)	0,95 [0,64 ; 1,41]	0,93 [0,54 ; 1,60];	-1,45 [-12,08 ; 9,18]	0,8898	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	29 (24,8)	110	23 (20,9)	1,19 [0,73 ; 1,92]	1,25 [0,67 ; 2,32];	3,88 [-7,03 ; 14,78]	0,5296	0,2745
		117	29 (24,8)	110	23 (20,9)	1,19 [0,73 ; 1,92]	1,25 [0,67 ; 2,32];	3,88 [-7,03 ; 14,78]	0,5296	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	29 (24,8)	110	23 (20,9)	1,19 [0,73 ; 1,92]	1,25 [0,67 ; 2,32];	3,88 [-7,03 ; 14,78]	0,5296		
		117	29 (24,8)	110	23 (20,9)	1,19 [0,73 ; 1,92]	1,25 [0,67 ; 2,32];	3,88 [-7,03 ; 14,78]	0,5296		
		>=3	42	12 (28,6)	40	15 (37,5)	0,76 [0,41 ; 1,42]	0,67 [0,26 ; 1,68];	-8,93 [-29,22 ; 11,36]	0,4825	
		42	12 (28,6)	40	15 (37,5)	0,76 [0,41 ; 1,42]	0,67 [0,26 ; 1,68];	-8,93 [-29,22 ; 11,36]	0,4825		
		42	12 (28,6)	40	15 (37,5)	0,76 [0,41 ; 1,42]	0,67 [0,26 ; 1,68];	-8,93 [-29,22 ; 11,36]	0,4825		
		42	12 (28,6)	40	15 (37,5)	0,76 [0,41 ; 1,42]	0,67 [0,26 ; 1,68];	-8,93 [-29,22 ; 11,36]	0,4825		
	2	113	30 (26,5)	122	30 (24,6)	1,08 [0,70 ; 1,67]	1,11 [0,62 ; 1,99];	1,96 [-9,21 ; 13,12]	0,7660		
		113	30 (26,5)	122	30 (24,6)	1,08 [0,70 ; 1,67]	1,11 [0,62 ; 1,99];	1,96 [-9,21 ; 13,12]	0,7660		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	44 (26,5)	185	44 (23,8)	1,11 [0,78 ; 1,60]	1,16 [0,71 ; 1,87];	2,72 [-6,37 ; 11,82]	0,6221	0,5364	
	Yes	106	27 (25,5)	87	24 (27,6)	0,92 [0,58 ; 1,48]	0,90 [0,47 ; 1,70];	-2,11 [-14,64 ; 10,42]	0,7459		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	70 (28,6)	250	66 (26,4)	1,08 [0,81 ; 1,44]	1,12 [0,75 ; 1,66]	2,17 [-5,69 ; 10,04]	0,6154	0,4174
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	2 (9,1)	0,41 [0,04 ; 4,20]	0,38 [0,03 ; 4,55]	-5,39 [-19,35 ; 8,58]	0,5809	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-310: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	16 (9,1)	156	21 (13,5)	0,68 [0,37 ; 1,25]	0,64 [0,32 ; 1,28];	-4,37 [-11,21 ; 2,46]	0,2248	0,4145
	>= 38 years	96	16 (16,7)	116	20 (17,2)	0,97 [0,53 ; 1,76]	0,96 [0,47 ; 1,97];	-0,57 [-10,72 ; 9,57]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	23 (10,6)	206	30 (14,6)	0,72 [0,44 ; 1,20]	0,69 [0,39 ; 1,24];	-4,01 [-10,32 ; 2,30]	0,2409	0,5086
	>3.5	54	9 (16,7)	66	11 (16,7)	1,00 [0,45 ; 2,23]	1,00 [0,38 ; 2,62];	0,00 [-13,40 ; 13,40]	1,0000	
Gender	Female	178	22 (12,4)	176	25 (14,2)	0,87 [0,51 ; 1,48]	0,85 [0,46 ; 1,58];	-1,84 [-8,91 ; 5,22]	0,6410	0,5065
	Male	94	10 (10,6)	96	16 (16,7)	0,64 [0,31 ; 1,33]	0,60 [0,26 ; 1,39];	-6,03 [-15,75 ; 3,69]	0,2920	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	16 (11,3)	135	20 (14,8)	0,77 [0,41 ; 1,41]	0,74 [0,36 ; 1,49];	-3,47 [-11,42 ; 4,49]	0,4753	0,9552
	0	131	16 (12,2)	135	21 (15,6)	0,79 [0,43 ; 1,44]	0,76 [0,38 ; 1,52];	-3,34 [-11,64 ; 4,95]	0,4810	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	11 (9,4)	110	19 (17,3)	0,54 [0,27 ; 1,09]	0,50 [0,22 ; 1,10];	-7,87 [-16,70 ; 0,95]	0,1157	0,2542
		117	11 (9,4)	110	19 (17,3)	0,54 [0,27 ; 1,09]	0,50 [0,22 ; 1,10];	-7,87 [-16,70 ; 0,95]	0,1157	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	11 (9,4)	110	19 (17,3)	0,54 [0,27 ; 1,09]	0,50 [0,22 ; 1,10];	-7,87 [-16,70 ; 0,95]	0,1157		
		117	11 (9,4)	110	19 (17,3)	0,54 [0,27 ; 1,09]	0,50 [0,22 ; 1,10];	-7,87 [-16,70 ; 0,95]	0,1157		
	>=3	42	7 (16,7)	40	6 (15,0)	1,11 [0,41 ; 3,02]	1,13 [0,35 ; 3,72];	1,67 [-14,13 ; 17,46]	1,0000		
		42	7 (16,7)	40	6 (15,0)	1,11 [0,41 ; 3,02]	1,13 [0,35 ; 3,72];	1,67 [-14,13 ; 17,46]	1,0000		
		42	7 (16,7)	40	6 (15,0)	1,11 [0,41 ; 3,02]	1,13 [0,35 ; 3,72];	1,67 [-14,13 ; 17,46]	1,0000		
		42	7 (16,7)	40	6 (15,0)	1,11 [0,41 ; 3,02]	1,13 [0,35 ; 3,72];	1,67 [-14,13 ; 17,46]	1,0000		
	2	113	14 (12,4)	122	16 (13,1)	0,94 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,43 ; 2,02];	-0,73 [-9,26 ; 7,81]	1,0000		
		113	14 (12,4)	122	16 (13,1)	0,94 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,43 ; 2,02];	-0,73 [-9,26 ; 7,81]	1,0000		
		113	14 (12,4)	122	16 (13,1)	0,94 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,43 ; 2,02];	-0,73 [-9,26 ; 7,81]	1,0000		
		113	14 (12,4)	122	16 (13,1)	0,94 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,43 ; 2,02];	-0,73 [-9,26 ; 7,81]	1,0000		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	15 (9,0)	185	26 (14,1)	0,64 [0,35 ; 1,17]	0,61 [0,31 ; 1,19];	-5,02 [-11,66 ; 1,62]	0,1829	0,4090
		Yes	106	17 (16,0)	87	15 (17,2)	0,93 [0,49 ; 1,75]	0,92 [0,43 ; 1,96];	-1,20 [-11,78 ; 9,37]	0,8478	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	29 (11,8)	250	37 (14,8)	0,80 [0,51 ; 1,26]	0,77 [0,46 ; 1,30]	-2,96 [-8,94 ; 3,01]	0,3566	0,7189
	USA and Western Europe	27	3 (11,1)	22	4 (18,2)	0,61 [0,15 ; 2,45]	0,56 [0,11 ; 2,83]	-7,07 [-27,08 ; 12,94]	0,6854	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-311: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	50 (28,4)	156	33 (21,2)	1,34 [0,92 ; 1,97]	1,48 [0,89 ; 2,45];	7,26 [-1,99 ; 16,50]	0,1623	0,2579
	>= 38 years	96	19 (19,8)	116	25 (21,6)	0,92 [0,54 ; 1,56]	0,90 [0,46 ; 1,75];	-1,76 [-12,69 ; 9,17]	0,8652	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	61 (28,0)	206	44 (21,4)	1,31 [0,93 ; 1,84]	1,43 [0,92 ; 2,23];	6,62 [-1,55 ; 14,80]	0,1170	0,1537
	>3.5	54	8 (14,8)	66	14 (21,2)	0,70 [0,32 ; 1,54]	0,65 [0,25 ; 1,68];	-6,40 [-20,07 ; 7,28]	0,4783	
Gender	Female	178	37 (20,8)	176	40 (22,7)	0,91 [0,62 ; 1,36]	0,89 [0,54 ; 1,48];	-1,94 [-10,54 ; 6,65]	0,7000	0,0368
	Male	94	32 (34,0)	96	18 (18,8)	1,82 [1,10 ; 3,00]	2,24 [1,15 ; 4,36];	15,29 [2,93 ; 27,65]	0,0209	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	41 (29,1)	135	27 (20,0)	1,45 [0,95 ; 2,22]	1,64 [0,94 ; 2,86];	9,08 [-1,01 ; 19,16]	0,0939	0,1956
	0	131	28 (21,4)	135	30 (22,2)	0,96 [0,61 ; 1,52]	0,95 [0,53 ; 1,70];	-0,85 [-10,77 ; 9,07]	0,8830	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	35 (29,9)	110	19 (17,3)	1,73 [1,06 ; 2,84]	2,04 [1,09 ; 3,85];	12,64 [1,75 ; 23,54]	0,0293	0,1558
		117	35 (29,9)	110	19 (17,3)	1,73 [1,06 ; 2,84]	2,04 [1,09 ; 3,85];	12,64 [1,75 ; 23,54]	0,0293	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	117	35 (29,9)	110	19 (17,3)	1,73 [1,06 ; 2,84]	2,04 [1,09 ; 3,85];	12,64 [1,75 ; 23,54]	0,0293	
		117	35 (29,9)	110	19 (17,3)	1,73 [1,06 ; 2,84]	2,04 [1,09 ; 3,85];	12,64 [1,75 ; 23,54]	0,0293	
		42	8 (19,0)	40	9 (22,5)	0,85 [0,36 ; 1,98]	0,81 [0,28 ; 2,36];	-3,45 [-21,02 ; 14,11]	0,7884	
		42	8 (19,0)	40	9 (22,5)	0,85 [0,36 ; 1,98]	0,81 [0,28 ; 2,36];	-3,45 [-21,02 ; 14,11]	0,7884	
	2	42	8 (19,0)	40	9 (22,5)	0,85 [0,36 ; 1,98]	0,81 [0,28 ; 2,36];	-3,45 [-21,02 ; 14,11]	0,7884	
		42	8 (19,0)	40	9 (22,5)	0,85 [0,36 ; 1,98]	0,81 [0,28 ; 2,36];	-3,45 [-21,02 ; 14,11]	0,7884	
		113	26 (23,0)	122	30 (24,6)	0,94 [0,59 ; 1,48]	0,92 [0,50 ; 1,67];	-1,58 [-12,47 ; 9,31]	0,8784	
		113	26 (23,0)	122	30 (24,6)	0,94 [0,59 ; 1,48]	0,92 [0,50 ; 1,67];	-1,58 [-12,47 ; 9,31]	0,8784	
Received approved disease modifying MS drug	No	166	44 (26,5)	185	38 (20,5)	1,29 [0,88 ; 1,89]	1,40 [0,85 ; 2,29];	5,97 [-2,92 ; 14,85]	0,2074	0,4845
	Yes	106	25 (23,6)	87	20 (23,0)	1,03 [0,61 ; 1,72]	1,03 [0,53 ; 2,02];	0,60 [-11,38 ; 12,57]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	64 (26,1)	250	54 (21,6)	1,21 [0,88 ; 1,66]	1,28 [0,85 ; 1,94];	4,52 [-2,98 ; 12,02]	0,2475	0,7851
	USA and Western Europe	27	5 (18,5)	22	4 (18,2)	1,02 [0,31 ; 3,34]	1,02 [0,24 ; 4,38];	0,34 [-21,44 ; 22,12]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-312: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	15 (8,5)	156	18 (11,5)	0,74 [0,39 ; 1,42]	0,71 [0,35 ; 1,47];	-3,02 [-9,51 ; 3,48]	0,3660	0,9715
	>= 38 years	96	9 (9,4)	116	15 (12,9)	0,72 [0,33 ; 1,58]	0,70 [0,29 ; 1,67];	-3,56 [-12,00 ; 4,89]	0,5154	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	19 (8,7)	206	26 (12,6)	0,69 [0,39 ; 1,21]	0,66 [0,35 ; 1,23];	-3,91 [-9,79 ; 1,98]	0,2095	0,7088
	>3.5	54	5 (9,3)	66	7 (10,6)	0,87 [0,29 ; 2,60]	0,86 [0,26 ; 2,88];	-1,35 [-12,07 ; 9,37]	1,0000	
Gender	Female	178	16 (9,0)	176	21 (11,9)	0,75 [0,41 ; 1,39]	0,73 [0,37 ; 1,45];	-2,94 [-9,31 ; 3,43]	0,3897	0,8506
	Male	94	8 (8,5)	96	12 (12,5)	0,68 [0,29 ; 1,59]	0,65 [0,25 ; 1,67];	-3,99 [-12,68 ; 4,70]	0,4796	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	10 (7,1)	135	13 (9,6)	0,74 [0,33 ; 1,62]	0,72 [0,30 ; 1,69];	-2,54 [-9,07 ; 4,00]	0,5165	0,9682
	0	131	14 (10,7)	135	20 (14,8)	0,72 [0,38 ; 1,37]	0,69 [0,33 ; 1,43];	-4,13 [-12,12 ; 3,87]	0,3608	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	10 (8,5)	110	17 (15,5)	0,55 [0,26 ; 1,16]	0,51 [0,22 ; 1,17];	-6,91 [-15,35 ; 1,54]	0,1502	0,1865
		117	10 (8,5)	110	17 (15,5)	0,55 [0,26 ; 1,16]	0,51 [0,22 ; 1,17];	-6,91 [-15,35 ; 1,54]	0,1502	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	10 (8,5)	110	17 (15,5)	0,55 [0,26 ; 1,16]	0,51 [0,22 ; 1,17];	-6,91 [-15,35 ; 1,54]	0,1502		
		117	10 (8,5)	110	17 (15,5)	0,55 [0,26 ; 1,16]	0,51 [0,22 ; 1,17];	-6,91 [-15,35 ; 1,54]	0,1502		
	>=3	42	6 (14,3)	40	4 (10,0)	1,43 [0,44 ; 4,69]	1,50 [0,39 ; 5,77];	4,29 [-9,80 ; 18,37]	0,7383		
		42	6 (14,3)	40	4 (10,0)	1,43 [0,44 ; 4,69]	1,50 [0,39 ; 5,77];	4,29 [-9,80 ; 18,37]	0,7383		
		42	6 (14,3)	40	4 (10,0)	1,43 [0,44 ; 4,69]	1,50 [0,39 ; 5,77];	4,29 [-9,80 ; 18,37]	0,7383		
		42	6 (14,3)	40	4 (10,0)	1,43 [0,44 ; 4,69]	1,50 [0,39 ; 5,77];	4,29 [-9,80 ; 18,37]	0,7383		
	2	113	8 (7,1)	122	12 (9,8)	0,72 [0,31 ; 1,70]	0,70 [0,27 ; 1,78];	-2,76 [-9,85 ; 4,34]	0,4910		
		113	8 (7,1)	122	12 (9,8)	0,72 [0,31 ; 1,70]	0,70 [0,27 ; 1,78];	-2,76 [-9,85 ; 4,34]	0,4910		
		113	8 (7,1)	122	12 (9,8)	0,72 [0,31 ; 1,70]	0,70 [0,27 ; 1,78];	-2,76 [-9,85 ; 4,34]	0,4910		
		113	8 (7,1)	122	12 (9,8)	0,72 [0,31 ; 1,70]	0,70 [0,27 ; 1,78];	-2,76 [-9,85 ; 4,34]	0,4910		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	17 (10,2)	185	28 (15,1)	0,68 [0,38 ; 1,19]	0,64 [0,34 ; 1,22];	-4,89 [-11,82 ; 2,03]	0,2016	0,4075
		Yes	106	7 (6,6)	87	5 (5,7)	1,15 [0,38 ; 3,49]	1,16 [0,35 ; 3,79];	0,86 [-5,95 ; 7,66]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	23 (9,4)	250	32 (12,8)	0,73 [0,44 ; 1,22]	0,71 [0,40 ; 1,24]	-3,41 [-8,93 ; 2,11]	0,2539	0,9407
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	1 (4,5)	0,81 [0,05 ; 12,30]	0,81 [0,05 ; 13,70]	-0,84 [-12,09 ; 10,41]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-313: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	101 (57,4)	156	70 (44,9)	1,28 [1,03 ; 1,59]	1,65 [1,07 ; 2,55];	12,51 [1,82 ; 23,21]	0,0277	0,6732
	>= 38 years	96	50 (52,1)	116	51 (44,0)	1,18 [0,89 ; 1,57]	1,39 [0,80 ; 2,38];	8,12 [-5,35 ; 21,59]	0,2701	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	120 (55,0)	206	89 (43,2)	1,27 [1,05 ; 1,55]	1,61 [1,10 ; 2,36];	11,84 [2,39 ; 21,30]	0,0154	0,7150
	>3.5	54	31 (57,4)	66	32 (48,5)	1,18 [0,84 ; 1,66]	1,43 [0,69 ; 2,95];	8,92 [-8,95 ; 26,79]	0,3624	
Gender	Female	178	94 (52,8)	176	79 (44,9)	1,18 [0,95 ; 1,46]	1,37 [0,90 ; 2,09];	7,92 [-2,46 ; 18,30]	0,1386	0,3640
	Male	94	57 (60,6)	96	42 (43,8)	1,39 [1,05 ; 1,83]	1,98 [1,11 ; 3,53];	16,89 [2,89 ; 30,89]	0,0211	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	88 (62,4)	135	64 (47,4)	1,32 [1,06 ; 1,64]	1,84 [1,14 ; 2,98];	15,00 [3,39 ; 26,62]	0,0154	0,4736
	0	131	63 (48,1)	135	56 (41,5)	1,16 [0,89 ; 1,52]	1,31 [0,81 ; 2,12];	6,61 [-5,32 ; 18,54]	0,3240	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	63 (53,8)	110	42 (38,2)	1,41 [1,05 ; 1,89]	1,89 [1,11 ; 3,21];	15,66 [2,86 ; 28,47]	0,0234	0,5857
		117	63 (53,8)	110	42 (38,2)	1,41 [1,05 ; 1,89]	1,89 [1,11 ; 3,21];	15,66 [2,86 ; 28,47]	0,0234	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	63 (53,8)	110	42 (38,2)	1,41 [1,05 ; 1,89]	1,89 [1,11 ; 3,21];	15,66 [2,86 ; 28,47]	0,0234	
		117	63 (53,8)	110	42 (38,2)	1,41 [1,05 ; 1,89]	1,89 [1,11 ; 3,21];	15,66 [2,86 ; 28,47]	0,0234	
	>=3	42	23 (54,8)	40	18 (45,0)	1,22 [0,78 ; 1,89]	1,48 [0,62 ; 3,53];	9,76 [-11,79 ; 31,31]	0,5077	
		42	23 (54,8)	40	18 (45,0)	1,22 [0,78 ; 1,89]	1,48 [0,62 ; 3,53];	9,76 [-11,79 ; 31,31]	0,5077	
		42	23 (54,8)	40	18 (45,0)	1,22 [0,78 ; 1,89]	1,48 [0,62 ; 3,53];	9,76 [-11,79 ; 31,31]	0,5077	
		42	23 (54,8)	40	18 (45,0)	1,22 [0,78 ; 1,89]	1,48 [0,62 ; 3,53];	9,76 [-11,79 ; 31,31]	0,5077	
	2	113	65 (57,5)	122	61 (50,0)	1,15 [0,91 ; 1,46]	1,35 [0,81 ; 2,27];	7,52 [-5,20 ; 20,24]	0,2951	
		113	65 (57,5)	122	61 (50,0)	1,15 [0,91 ; 1,46]	1,35 [0,81 ; 2,27];	7,52 [-5,20 ; 20,24]	0,2951	
113		65 (57,5)	122	61 (50,0)	1,15 [0,91 ; 1,46]	1,35 [0,81 ; 2,27];	7,52 [-5,20 ; 20,24]	0,2951		
113		65 (57,5)	122	61 (50,0)	1,15 [0,91 ; 1,46]	1,35 [0,81 ; 2,27];	7,52 [-5,20 ; 20,24]	0,2951		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	96 (57,8)	185	83 (44,9)	1,29 [1,05 ; 1,58]	1,69 [1,10 ; 2,57];	12,97 [2,58 ; 23,35]	0,0186	0,6620
	Yes	106	55 (51,9)	87	38 (43,7)	1,19 [0,88 ; 1,60]	1,39 [0,79 ; 2,46];	8,21 [-5,90 ; 22,32]	0,3110	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	142 (58,0)	250	115 (46,0)	1,26 [1,06 ; 1,50]	1,62 [1,13 ; 2,31];	11,96 [3,22 ; 20,70]	0,0091	0,9464
	USA and Western Europe	27	9 (33,3)	22	6 (27,3)	1,22 [0,51 ; 2,91]	1,33 [0,39 ; 4,58];	6,06 [-19,68 ; 31,80]	0,7597	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-314: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Age	< 38 years	176	45 (25,6)	156	34 (21,8)	1,17 [0,79 ; 1,73]	1,23 [0,74 ; 2,05];	3,77 [-5,37 ; 12,91]	0,4410	0,5088
	>= 38 years	96	22 (22,9)	116	28 (24,1)	0,95 [0,58 ; 1,55]	0,93 [0,49 ; 1,77];	-1,22 [-12,68 ; 10,24]	0,8720	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	54 (24,8)	206	49 (23,8)	1,04 [0,74 ; 1,46]	1,06 [0,68 ; 1,65];	0,98 [-7,18 ; 9,15]	0,8218	0,6802
	>3.5	54	13 (24,1)	66	13 (19,7)	1,22 [0,62 ; 2,41]	1,29 [0,54 ; 3,09];	4,38 [-10,53 ; 19,28]	0,6575	
Gender	Female	178	45 (25,3)	176	40 (22,7)	1,11 [0,77 ; 1,61]	1,15 [0,71 ; 1,87];	2,55 [-6,34 ; 11,45]	0,6195	0,7936
	Male	94	22 (23,4)	96	22 (22,9)	1,02 [0,61 ; 1,71]	1,03 [0,52 ; 2,02];	0,49 [-11,51 ; 12,49]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	45 (31,9)	135	28 (20,7)	1,54 [1,02 ; 2,32]	1,79 [1,04 ; 3,09];	11,17 [0,88 ; 21,47]	0,0408	0,0098
	0	131	22 (16,8)	135	34 (25,2)	0,67 [0,41 ; 1,08]	0,60 [0,33 ; 1,09];	-8,39 [-18,12 ; 1,33]	0,1002	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	27 (23,1)	110	27 (24,5)	0,94 [0,59 ; 1,50]	0,92 [0,50 ; 1,70];	-1,47 [-12,56 ; 9,62]	0,8763	0,1367
		117	27 (23,1)	110	27 (24,5)	0,94 [0,59 ; 1,50]	0,92 [0,50 ; 1,70];	-1,47 [-12,56 ; 9,62]	0,8763	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	27 (23,1)	110	27 (24,5)	0,94 [0,59 ; 1,50]	0,92 [0,50 ; 1,70];	-1,47 [-12,56 ; 9,62]	0,8763	
		117	27 (23,1)	110	27 (24,5)	0,94 [0,59 ; 1,50]	0,92 [0,50 ; 1,70];	-1,47 [-12,56 ; 9,62]	0,8763	
	>=3	42	14 (33,3)	40	7 (17,5)	1,90 [0,86 ; 4,23]	2,36 [0,84 ; 6,65];	15,83 [-2,66 ; 34,32]	0,1311	
		42	14 (33,3)	40	7 (17,5)	1,90 [0,86 ; 4,23]	2,36 [0,84 ; 6,65];	15,83 [-2,66 ; 34,32]	0,1311	
		42	14 (33,3)	40	7 (17,5)	1,90 [0,86 ; 4,23]	2,36 [0,84 ; 6,65];	15,83 [-2,66 ; 34,32]	0,1311	
		42	14 (33,3)	40	7 (17,5)	1,90 [0,86 ; 4,23]	2,36 [0,84 ; 6,65];	15,83 [-2,66 ; 34,32]	0,1311	
	2	113	26 (23,0)	122	28 (23,0)	1,00 [0,63 ; 1,60]	1,00 [0,55 ; 1,84];	0,06 [-10,71 ; 10,82]	1,0000	
		113	26 (23,0)	122	28 (23,0)	1,00 [0,63 ; 1,60]	1,00 [0,55 ; 1,84];	0,06 [-10,71 ; 10,82]	1,0000	
113		26 (23,0)	122	28 (23,0)	1,00 [0,63 ; 1,60]	1,00 [0,55 ; 1,84];	0,06 [-10,71 ; 10,82]	1,0000		
113		26 (23,0)	122	28 (23,0)	1,00 [0,63 ; 1,60]	1,00 [0,55 ; 1,84];	0,06 [-10,71 ; 10,82]	1,0000		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	43 (25,9)	185	41 (22,2)	1,17 [0,80 ; 1,70]	1,23 [0,75 ; 2,01];	3,74 [-5,22 ; 12,70]	0,4530	0,4982
	Yes	106	24 (22,6)	87	21 (24,1)	0,94 [0,56 ; 1,57]	0,92 [0,47 ; 1,80];	-1,50 [-13,51 ; 10,52]	0,8648	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	66 (26,9)	250	56 (22,4)	1,20 [0,88 ; 1,64]	1,28 [0,85 ; 1,92];	4,54 [-3,05 ; 12,13]	0,2527	0,0395
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	6 (27,3)	0,14 [0,02 ; 1,05]	0,10 [0,01 ; 0,93];	-23,57 [-43,50 ; -3,64]	0,0358	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-315: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	36 (20,5)	156	43 (27,6)	0,74 [0,50 ; 1,09]	0,68 [0,41 ; 1,12];	-7,11 [-16,31 ; 2,09]	0,1554	0,2412
	>= 38 years	96	24 (25,0)	116	27 (23,3)	1,07 [0,67 ; 1,73]	1,10 [0,58 ; 2,07];	1,72 [-9,86 ; 13,31]	0,8719	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	48 (22,0)	206	54 (26,2)	0,84 [0,60 ; 1,18]	0,79 [0,51 ; 1,24];	-4,20 [-12,34 ; 3,95]	0,3633	0,8174
	>3.5	54	12 (22,2)	66	16 (24,2)	0,92 [0,48 ; 1,77]	0,89 [0,38 ; 2,10];	-2,02 [-17,18 ; 13,14]	0,8314	
Gender	Female	178	40 (22,5)	176	37 (21,0)	1,07 [0,72 ; 1,59]	1,09 [0,66 ; 1,80];	1,45 [-7,14 ; 10,04]	0,7971	0,0857
	Male	94	20 (21,3)	96	33 (34,4)	0,62 [0,38 ; 1,00]	0,52 [0,27 ; 0,99];	-13,10 [- 25,70 ; -0,50]	0,0526	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	31 (22,0)	135	34 (25,2)	0,87 [0,57 ; 1,34]	0,84 [0,48 ; 1,46];	-3,20 [-13,22 ; 6,82]	0,5718	0,8705
	0	131	29 (22,1)	135	36 (26,7)	0,83 [0,54 ; 1,27]	0,78 [0,45 ; 1,37];	-4,53 [-14,83 ; 5,78]	0,3966	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	24 (20,5)	110	25 (22,7)	0,90 [0,55 ; 1,48]	0,88 [0,47 ; 1,65];	-2,21 [-12,93 ; 8,50]	0,7478	0,4587
		117	24 (20,5)	110	25 (22,7)	0,90 [0,55 ; 1,48]	0,88 [0,47 ; 1,65];	-2,21 [-12,93 ; 8,50]	0,7478	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	24 (20,5)	110	25 (22,7)	0,90 [0,55 ; 1,48]	0,88 [0,47 ; 1,65];	-2,21 [-12,93 ; 8,50]	0,7478	
		117	24 (20,5)	110	25 (22,7)	0,90 [0,55 ; 1,48]	0,88 [0,47 ; 1,65];	-2,21 [-12,93 ; 8,50]	0,7478	
	>=3	42	12 (28,6)	40	9 (22,5)	1,27 [0,60 ; 2,68]	1,38 [0,51 ; 3,74];	6,07 [-12,75 ; 24,89]	0,6165	
		42	12 (28,6)	40	9 (22,5)	1,27 [0,60 ; 2,68]	1,38 [0,51 ; 3,74];	6,07 [-12,75 ; 24,89]	0,6165	
		42	12 (28,6)	40	9 (22,5)	1,27 [0,60 ; 2,68]	1,38 [0,51 ; 3,74];	6,07 [-12,75 ; 24,89]	0,6165	
		42	12 (28,6)	40	9 (22,5)	1,27 [0,60 ; 2,68]	1,38 [0,51 ; 3,74];	6,07 [-12,75 ; 24,89]	0,6165	
	2	113	24 (21,2)	122	36 (29,5)	0,72 [0,46 ; 1,13]	0,64 [0,36 ; 1,17];	-8,27 [-19,33 ; 2,79]	0,1780	
		113	24 (21,2)	122	36 (29,5)	0,72 [0,46 ; 1,13]	0,64 [0,36 ; 1,17];	-8,27 [-19,33 ; 2,79]	0,1780	
113		24 (21,2)	122	36 (29,5)	0,72 [0,46 ; 1,13]	0,64 [0,36 ; 1,17];	-8,27 [-19,33 ; 2,79]	0,1780		
113		24 (21,2)	122	36 (29,5)	0,72 [0,46 ; 1,13]	0,64 [0,36 ; 1,17];	-8,27 [-19,33 ; 2,79]	0,1780		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	33 (19,9)	185	52 (28,1)	0,71 [0,48 ; 1,04]	0,63 [0,39 ; 1,04];	-8,23 [-17,11 ; 0,65]	0,0811	0,0961
	Yes	106	27 (25,5)	87	18 (20,7)	1,23 [0,73 ; 2,08]	1,31 [0,66 ; 2,58];	4,78 [-7,10 ; 16,67]	0,4955	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	54 (22,0)	250	67 (26,8)	0,82 [0,60 ; 1,12]	0,77 [0,51 ; 1,17];	-4,76 [-12,31 ; 2,80]	0,2500	0,3064
	USA and Western Europe	27	6 (22,2)	22	3 (13,6)	1,63 [0,46 ; 5,78]	1,81 [0,40 ; 8,26];	8,59 [-12,66 ; 29,84]	0,4876	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Endpunkt: SF-36 (Responderanalyse)

Tabelle 4-316: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	12 (8,0)	146	24 (16,4)	0,49 [0,25 ; 0,94]	0,44 [0,21 ; 0,92];	-8,44 [-15,85 ; -1,02]	0,0325	0,2885
	>= 38 years	121	17 (14,0)	128	23 (18,0)	0,78 [0,44 ; 1,39]	0,75 [0,38 ; 1,48];	-3,92 [-13,01 ; 5,17]	0,4903	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	17 (8,5)	208	37 (17,8)	0,48 [0,28 ; 0,82]	0,43 [0,23 ; 0,79];	-9,29 [-15,77 ; -2,81]	0,0081	0,0789
	>3.5	71	12 (16,9)	66	10 (15,2)	1,12 [0,52 ; 2,41]	1,14 [0,46 ; 2,84];	1,75 [-10,53 ; 14,03]	0,8196	
Gender	Female	166	20 (12,0)	179	30 (16,8)	0,72 [0,43 ; 1,22]	0,68 [0,37 ; 1,25];	-4,71 [-12,09 ; 2,67]	0,2249	0,3906
	Male	105	9 (8,6)	95	17 (17,9)	0,48 [0,22 ; 1,02]	0,43 [0,18 ; 1,02];	-9,32 [-18,71 ; 0,06]	0,0594	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	13 (11,1)	116	22 (19,0)	0,59 [0,31 ; 1,11]	0,53 [0,25 ; 1,12];	-7,85 [-16,98 ; 1,27]	0,1020	0,8078
	0	153	16 (10,5)	156	25 (16,0)	0,65 [0,36 ; 1,17]	0,61 [0,31 ; 1,20];	-5,57 [-13,09 ; 1,96]	0,1802	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses	<=1	107	10 (9,3)	91	20 (22,0)	0,43 [0,21 ; 0,86]	0,37 [0,16 ; 0,83];	-12,63 [- 22,77 ; -2,49]	0,0168	0,5298

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
experienced in the 2 years prior to study start		107	10 (9,3)	91	20 (22,0)	0,43 [0,21 ; 0,86]	0,37 [0,16 ; 0,83];	-12,63 [- 22,77 ; -2,49]	0,0168	
		107	10 (9,3)	91	20 (22,0)	0,43 [0,21 ; 0,86]	0,37 [0,16 ; 0,83];	-12,63 [- 22,77 ; -2,49]	0,0168	
		107	10 (9,3)	91	20 (22,0)	0,43 [0,21 ; 0,86]	0,37 [0,16 ; 0,83];	-12,63 [- 22,77 ; -2,49]	0,0168	
	>=3	42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151	
		42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151	
		42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151	
		42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151	
	2	122	14 (11,5)	125	16 (12,8)	0,90 [0,46 ; 1,76]	0,88 [0,41 ; 1,90];	-1,32 [-9,47 ; 6,82]	0,8463	
		122	14 (11,5)	125	16 (12,8)	0,90 [0,46 ; 1,76]	0,88 [0,41 ; 1,90];	-1,32 [-9,47 ; 6,82]	0,8463	
		122	14 (11,5)	125	16 (12,8)	0,90 [0,46 ; 1,76]	0,88 [0,41 ; 1,90];	-1,32 [-9,47 ; 6,82]	0,8463	
		122	14 (11,5)	125	16 (12,8)	0,90 [0,46 ; 1,76]	0,88 [0,41 ; 1,90];	-1,32 [-9,47 ; 6,82]	0,8463	
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
	White	264	29 (11,0)	266	45 (16,9)	0,65 [0,42 ; 1,00]	0,61 [0,37 ; 1,00];	-5,93 [-11,81 ; -0,06]	0,0597	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	18 (10,1)	192	32 (16,7)	0,60 [0,35 ; 1,04]	0,56 [0,30 ; 1,04];	-6,61 [-13,48 ; 0,26]	0,0689	0,8621
	Yes	92	11 (12,0)	82	15 (18,3)	0,65 [0,32 ; 1,34]	0,61 [0,26 ; 1,41];	-6,34 [-17,01 ; 4,34]	0,2893	
Region	Eastern Europe	245	26 (10,6)	243	40 (16,5)	0,64 [0,41 ; 1,02]	0,60 [0,35 ; 1,02];	-5,85 [-11,90 ; 0,20]	0,0645	0,7331
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	7 (22,6)	0,51 [0,15 ; 1,78]	0,45 [0,10 ; 1,94];	-11,04 [-30,21 ; 8,13]	0,3185	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-317: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	53 (35,3)	146	31 (21,2)	1,66 [1,14 ; 2,43]	2,03 [1,21 ; 3,41];	14,10 [3,98 ; 24,23]	0,0097	0,0542
	>= 38 years	121	35 (28,9)	128	38 (29,7)	0,97 [0,66 ; 1,43]	0,96 [0,56 ; 1,66];	-0,76 [-12,07 ; 10,55]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	66 (33,0)	208	55 (26,4)	1,25 [0,92 ; 1,69]	1,37 [0,89 ; 2,10];	6,56 [-2,30 ; 15,41]	0,1595	0,6383
	>3.5	71	22 (31,0)	66	14 (21,2)	1,46 [0,82 ; 2,61]	1,67 [0,77 ; 3,62];	9,77 [-4,82 ; 24,37]	0,2446	
Gender	Female	166	51 (30,7)	179	49 (27,4)	1,12 [0,81 ; 1,56]	1,18 [0,74 ; 1,87];	3,35 [-6,24 ; 12,94]	0,5529	0,1735
	Male	105	37 (35,2)	95	20 (21,1)	1,67 [1,05 ; 2,67]	2,04 [1,08 ; 3,85];	14,19 [1,91 ; 26,46]	0,0290	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	41 (35,0)	116	25 (21,6)	1,63 [1,06 ; 2,49]	1,96 [1,10 ; 3,52];	13,49 [2,06 ; 24,92]	0,0289	0,1344
	0	153	46 (30,1)	156	44 (28,2)	1,07 [0,75 ; 1,51]	1,09 [0,67 ; 1,79];	1,86 [-8,27 ; 11,99]	0,8024	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	37 (34,6)	91	17 (18,7)	1,85 [1,12 ; 3,06]	2,30 [1,19 ; 4,45];	15,90 [3,84 ; 27,95]	0,0160	0,4636
		107	37 (34,6)	91	17 (18,7)	1,85 [1,12 ; 3,06]	2,30 [1,19 ; 4,45];	15,90 [3,84 ; 27,95]	0,0160	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	37 (34,6)	91	17 (18,7)	1,85 [1,12 ; 3,06]	2,30 [1,19 ; 4,45];	15,90 [3,84 ; 27,95]	0,0160		
		107	37 (34,6)	91	17 (18,7)	1,85 [1,12 ; 3,06]	2,30 [1,19 ; 4,45];	15,90 [3,84 ; 27,95]	0,0160		
	>=3	42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770		
		42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770		
		42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770		
		42	15 (35,7)	58	15 (25,9)	1,38 [0,76 ; 2,50]	1,59 [0,67 ; 3,77];	9,85 [-8,50 ; 28,21]	0,3770		
	2	122	36 (29,5)	125	37 (29,6)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,58 ; 1,72];	-0,09 [-11,47 ; 11,29]	1,0000		
		122	36 (29,5)	125	37 (29,6)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,58 ; 1,72];	-0,09 [-11,47 ; 11,29]	1,0000		
		122	36 (29,5)	125	37 (29,6)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,58 ; 1,72];	-0,09 [-11,47 ; 11,29]	1,0000		
		122	36 (29,5)	125	37 (29,6)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,58 ; 1,72];	-0,09 [-11,47 ; 11,29]	1,0000		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9773
		White	264	88 (33,3)	266	67 (25,2)	1,32 [1,01 ; 1,73]	1,49 [1,02 ; 2,17];	8,15 [0,43 ; 15,86]	0,0449	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	55 (30,7)	192	45 (23,4)	1,31 [0,94 ; 1,84]	1,45 [0,91 ; 2,30];	7,29 [-1,74 ; 16,32]	0,1284	0,8107
	Yes	92	33 (35,9)	82	24 (29,3)	1,23 [0,79 ; 1,89]	1,35 [0,71 ; 2,56];	6,60 [-7,29 ; 20,49]	0,4192	
Region	Eastern Europe	245	83 (33,9)	243	65 (26,7)	1,27 [0,97 ; 1,66]	1,40 [0,95 ; 2,07];	7,13 [-1,00 ; 15,26]	0,0945	0,7973
	USA and Western Europe	26	5 (19,2)	31	4 (12,9)	1,49 [0,45 ; 4,98]	1,61 [0,38 ; 6,74];	6,33 [-12,88 ; 25,53]	0,7176	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-318: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verschlechterung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	7 (4,7)	146	11 (7,5)	0,62 [0,25 ; 1,55]	0,60 [0,23 ; 1,59];	-2,87 [-8,32 ; 2,58]	0,3387	0,8405
	>= 38 years	121	8 (6,6)	128	12 (9,4)	0,71 [0,30 ; 1,67]	0,68 [0,27 ; 1,74];	-2,76 [-9,48 ; 3,95]	0,4889	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	8 (4,0)	208	19 (9,1)	0,44 [0,20 ; 0,98]	0,41 [0,18 ; 0,97];	-5,13 [-9,90 ; -0,37]	0,0458	0,0734
	>3.5	71	7 (9,9)	66	4 (6,1)	1,63 [0,50 ; 5,30]	1,70 [0,47 ; 6,08];	3,80 [-5,21 ; 12,81]	0,5348	
Gender	Female	166	11 (6,6)	179	15 (8,4)	0,79 [0,37 ; 1,67]	0,78 [0,35 ; 1,74];	-1,75 [-7,30 ; 3,80]	0,6839	0,4321
	Male	105	4 (3,8)	95	8 (8,4)	0,45 [0,14 ; 1,45]	0,43 [0,13 ; 1,48];	-4,61 [-11,29 ; 2,07]	0,2350	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	6 (5,1)	116	11 (9,5)	0,54 [0,21 ; 1,41]	0,52 [0,18 ; 1,45];	-4,35 [-11,02 ; 2,31]	0,2192	0,5954
	0	153	9 (5,9)	156	12 (7,7)	0,76 [0,33 ; 1,76]	0,75 [0,31 ; 1,83];	-1,81 [-7,41 ; 3,79]	0,6525	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	6 (5,6)	91	8 (8,8)	0,64 [0,23 ; 1,77]	0,62 [0,21 ; 1,85];	-3,18 [-10,45 ; 4,09]	0,4166	0,4865
		107	6 (5,6)	91	8 (8,8)	0,64 [0,23 ; 1,77]	0,62 [0,21 ; 1,85];	-3,18 [-10,45 ; 4,09]	0,4166	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	6 (5,6)	91	8 (8,8)	0,64 [0,23 ; 1,77]	0,62 [0,21 ; 1,85];	-3,18 [-10,45 ; 4,09]	0,4166		
		107	6 (5,6)	91	8 (8,8)	0,64 [0,23 ; 1,77]	0,62 [0,21 ; 1,85];	-3,18 [-10,45 ; 4,09]	0,4166		
	>=3	42	1 (2,4)	58	5 (8,6)	0,28 [0,03 ; 2,28]	0,26 [0,03 ; 2,30];	-6,24 [-14,81 ; 2,33]	0,3964		
		42	1 (2,4)	58	5 (8,6)	0,28 [0,03 ; 2,28]	0,26 [0,03 ; 2,30];	-6,24 [-14,81 ; 2,33]	0,3964		
		42	1 (2,4)	58	5 (8,6)	0,28 [0,03 ; 2,28]	0,26 [0,03 ; 2,30];	-6,24 [-14,81 ; 2,33]	0,3964		
		42	1 (2,4)	58	5 (8,6)	0,28 [0,03 ; 2,28]	0,26 [0,03 ; 2,30];	-6,24 [-14,81 ; 2,33]	0,3964		
	2	122	8 (6,6)	125	10 (8,0)	0,82 [0,33 ; 2,01]	0,81 [0,31 ; 2,12];	-1,44 [-7,92 ; 5,03]	0,8077		
		122	8 (6,6)	125	10 (8,0)	0,82 [0,33 ; 2,01]	0,81 [0,31 ; 2,12];	-1,44 [-7,92 ; 5,03]	0,8077		
		122	8 (6,6)	125	10 (8,0)	0,82 [0,33 ; 2,01]	0,81 [0,31 ; 2,12];	-1,44 [-7,92 ; 5,03]	0,8077		
		122	8 (6,6)	125	10 (8,0)	0,82 [0,33 ; 2,01]	0,81 [0,31 ; 2,12];	-1,44 [-7,92 ; 5,03]	0,8077		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [- 39,98 ; 19,15]	0,4771	0,9866
		White	264	15 (5,7)	266	22 (8,3)	0,69 [0,36 ; 1,29]	0,67 [0,34 ; 1,32];	-2,59 [-6,92 ; 1,74]	0,3066	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	8 (4,5)	192	16 (8,3)	0,54 [0,24 ; 1,22]	0,51 [0,21 ; 1,23];	-3,86 [-8,81 ; 1,08]	0,1443	0,4455
	Yes	92	7 (7,6)	82	7 (8,5)	0,89 [0,33 ; 2,43]	0,88 [0,30 ; 2,63];	-0,93 [-9,05 ; 7,19]	1,0000	
Region	Eastern Europe	245	12 (4,9)	243	20 (8,2)	0,60 [0,30 ; 1,19]	0,57 [0,27 ; 1,20];	-3,33 [-7,72 ; 1,05]	0,1475	0,4152
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	3 (9,7)	1,19 [0,26 ; 5,41]	1,22 [0,22 ; 6,62];	1,86 [-14,24 ; 17,96]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-319: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verbesserung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	30 (20,0)	146	14 (9,6)	2,09 [1,15 ; 3,77]	2,36 [1,19 ; 4,66];	10,41 [2,42 ; 18,40]	0,0140	0,0666
	>= 38 years	121	18 (14,9)	128	20 (15,6)	0,95 [0,53 ; 1,71]	0,94 [0,47 ; 1,88];	-0,75 [-9,68 ; 8,18]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	34 (17,0)	208	27 (13,0)	1,31 [0,82 ; 2,09]	1,37 [0,79 ; 2,37];	4,02 [-2,91 ; 10,94]	0,2694	0,4780
	>3.5	71	14 (19,7)	66	7 (10,6)	1,86 [0,80 ; 4,32]	2,07 [0,78 ; 5,50];	9,11 [-2,76 ; 20,98]	0,1604	
Gender	Female	166	31 (18,7)	179	28 (15,6)	1,19 [0,75 ; 1,90]	1,24 [0,71 ; 2,17];	3,03 [-4,93 ; 11,00]	0,4771	0,1373
	Male	105	17 (16,2)	95	6 (6,3)	2,56 [1,05 ; 6,23]	2,87 [1,08 ; 7,61];	9,87 [1,30 ; 18,45]	0,0440	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	22 (18,8)	116	11 (9,5)	1,98 [1,01 ; 3,90]	2,21 [1,02 ; 4,80];	9,32 [0,46 ; 18,18]	0,0591	0,2133
	0	153	26 (17,0)	156	23 (14,7)	1,15 [0,69 ; 1,93]	1,18 [0,64 ; 2,18];	2,25 [-5,90 ; 10,40]	0,6417	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	21 (19,6)	91	9 (9,9)	1,98 [0,96 ; 4,11]	2,22 [0,96 ; 5,14];	9,74 [0,03 ; 19,44]	0,0732	0,5409
		107	21 (19,6)	91	9 (9,9)	1,98 [0,96 ; 4,11]	2,22 [0,96 ; 5,14];	9,74 [0,03 ; 19,44]	0,0732	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	21 (19,6)	91	9 (9,9)	1,98 [0,96 ; 4,11]	2,22 [0,96 ; 5,14];	9,74 [0,03 ; 19,44]	0,0732		
		107	21 (19,6)	91	9 (9,9)	1,98 [0,96 ; 4,11]	2,22 [0,96 ; 5,14];	9,74 [0,03 ; 19,44]	0,0732		
		>=3	42	8 (19,0)	58	8 (13,8)	1,38 [0,56 ; 3,38]	1,47 [0,50 ; 4,30];	5,25 [-9,57 ; 20,08]	0,5832	
		42	8 (19,0)	58	8 (13,8)	1,38 [0,56 ; 3,38]	1,47 [0,50 ; 4,30];	5,25 [-9,57 ; 20,08]	0,5832		
		42	8 (19,0)	58	8 (13,8)	1,38 [0,56 ; 3,38]	1,47 [0,50 ; 4,30];	5,25 [-9,57 ; 20,08]	0,5832		
		42	8 (19,0)	58	8 (13,8)	1,38 [0,56 ; 3,38]	1,47 [0,50 ; 4,30];	5,25 [-9,57 ; 20,08]	0,5832		
	2	122	19 (15,6)	125	17 (13,6)	1,15 [0,63 ; 2,10]	1,17 [0,58 ; 2,38];	1,97 [-6,83 ; 10,78]	0,7201		
		122	19 (15,6)	125	17 (13,6)	1,15 [0,63 ; 2,10]	1,17 [0,58 ; 2,38];	1,97 [-6,83 ; 10,78]	0,7201		
	122	19 (15,6)	125	17 (13,6)	1,15 [0,63 ; 2,10]	1,17 [0,58 ; 2,38];	1,97 [-6,83 ; 10,78]	0,7201			
	122	19 (15,6)	125	17 (13,6)	1,15 [0,63 ; 2,10]	1,17 [0,58 ; 2,38];	1,97 [-6,83 ; 10,78]	0,7201			
Race	Other	7	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,22 [0,01 ; 4,02]	0,17 [0,01 ; 4,31];	-21,53 [- 55,26 ; 12,20]	0,4667	0,9851	
	White	264	48 (18,2)	266	32 (12,0)	1,51 [1,00 ; 2,29]	1,62 [1,00 ; 2,64];	6,15 [0,07 ; 12,23]	0,0526		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	28 (15,6)	192	24 (12,5)	1,25 [0,75 ; 2,08]	1,30 [0,72 ; 2,34];	3,14 [-3,94 ; 10,23]	0,4547	0,4233
	Yes	92	20 (21,7)	82	10 (12,2)	1,78 [0,89 ; 3,58]	2,00 [0,88 ; 4,57];	9,54 [-1,47 ; 20,55]	0,1105	
Region	Eastern Europe	245	45 (18,4)	243	31 (12,8)	1,44 [0,94 ; 2,19]	1,54 [0,94 ; 2,53];	5,61 [-0,80 ; 12,02]	0,1044	0,8147
	USA and Western Europe	26	3 (11,5)	31	3 (9,7)	1,19 [0,26 ; 5,41]	1,22 [0,22 ; 6,62];	1,86 [-14,24 ; 17,96]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-320: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	27 (18,0)	146	29 (19,9)	0,91 [0,57 ; 1,45]	0,89 [0,49 ; 1,59];	-1,86 [-10,79 ; 7,06]	0,7669	0,2443
	>= 38 years	121	25 (20,7)	128	19 (14,8)	1,39 [0,81 ; 2,39]	1,49 [0,77 ; 2,88];	5,82 [-3,67 ; 15,30]	0,2481	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	43 (21,5)	208	40 (19,2)	1,12 [0,76 ; 1,64]	1,15 [0,71 ; 1,86];	2,27 [-5,55 ; 10,09]	0,6232	0,8932
	>3.5	71	9 (12,7)	66	8 (12,1)	1,05 [0,43 ; 2,55]	1,05 [0,38 ; 2,91];	0,55 [-10,49 ; 11,60]	1,0000	
Gender	Female	166	35 (21,1)	179	32 (17,9)	1,18 [0,77 ; 1,81]	1,23 [0,72 ; 2,09];	3,21 [-5,16 ; 11,57]	0,4969	0,5985
	Male	105	17 (16,2)	95	16 (16,8)	0,96 [0,52 ; 1,79]	0,95 [0,45 ; 2,01];	-0,65 [-10,96 ; 9,66]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	28 (23,9)	116	20 (17,2)	1,39 [0,83 ; 2,32]	1,51 [0,79 ; 2,87];	6,69 [-3,65 ; 17,04]	0,2570	0,1710
	0	153	23 (15,0)	156	28 (17,9)	0,84 [0,51 ; 1,39]	0,81 [0,44 ; 1,48];	-2,92 [-11,18 ; 5,35]	0,5414	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	26 (24,3)	91	11 (12,1)	2,01 [1,05 ; 3,84]	2,33 [1,08 ; 5,04];	12,21 [1,68 ; 22,74]	0,0297	0,0539
		107	26 (24,3)	91	11 (12,1)	2,01 [1,05 ; 3,84]	2,33 [1,08 ; 5,04];	12,21 [1,68 ; 22,74]	0,0297	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	26 (24,3)	91	11 (12,1)	2,01 [1,05 ; 3,84]	2,33 [1,08 ; 5,04];	12,21 [1,68 ; 22,74]	0,0297		
		107	26 (24,3)	91	11 (12,1)	2,01 [1,05 ; 3,84]	2,33 [1,08 ; 5,04];	12,21 [1,68 ; 22,74]	0,0297		
	>=3	42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151		
		42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151		
		42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151		
		42	5 (11,9)	58	11 (19,0)	0,63 [0,24 ; 1,67]	0,58 [0,18 ; 1,81];	-7,06 [-21,12 ; 7,00]	0,4151		
	2	122	21 (17,2)	125	26 (20,8)	0,83 [0,49 ; 1,39]	0,79 [0,42 ; 1,50];	-3,59 [-13,36 ; 6,19]	0,5188		
		122	21 (17,2)	125	26 (20,8)	0,83 [0,49 ; 1,39]	0,79 [0,42 ; 1,50];	-3,59 [-13,36 ; 6,19]	0,5188		
		122	21 (17,2)	125	26 (20,8)	0,83 [0,49 ; 1,39]	0,79 [0,42 ; 1,50];	-3,59 [-13,36 ; 6,19]	0,5188		
		122	21 (17,2)	125	26 (20,8)	0,83 [0,49 ; 1,39]	0,79 [0,42 ; 1,50];	-3,59 [-13,36 ; 6,19]	0,5188		
	Race	Other	7	1 (14,3)	8	1 (12,5)	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39]	1,0000	0,9735
		White	264	51 (19,3)	266	47 (17,7)	1,09 [0,76 ; 1,56]	1,12 [0,72 ; 1,73];	1,65 [-4,96 ; 8,26]	0,6554	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	31 (17,3)	192	32 (16,7)	1,04 [0,66 ; 1,63]	1,05 [0,61 ; 1,80];	0,65 [-7,00 ; 8,30]	0,8907	0,7523
	Yes	92	21 (22,8)	82	16 (19,5)	1,17 [0,66 ; 2,09]	1,22 [0,59 ; 2,54];	3,31 [-8,82 ; 15,44]	0,7110	
Region	Eastern Europe	245	48 (19,6)	243	40 (16,5)	1,19 [0,81 ; 1,74]	1,24 [0,78 ; 1,96];	3,13 [-3,68 ; 9,95]	0,4103	0,2393
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	8 (25,8)	0,60 [0,20 ; 1,76]	0,52 [0,14 ; 1,99];	-10,42 [-31,15 ; 10,30]	0,5158	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-321: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	47 (31,3)	146	40 (27,4)	1,14 [0,80 ; 1,63]	1,21 [0,73 ; 2,00];	3,94 [-6,43 ; 14,30]	0,5237	0,7703
	>= 38 years	121	37 (30,6)	128	37 (28,9)	1,06 [0,72 ; 1,55]	1,08 [0,63 ; 1,87];	1,67 [-9,69 ; 13,03]	0,7832	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	62 (31,0)	208	52 (25,0)	1,24 [0,91 ; 1,70]	1,35 [0,87 ; 2,08];	6,00 [-2,70 ; 14,70]	0,1868	0,1478
	>3.5	71	22 (31,0)	66	25 (37,9)	0,82 [0,51 ; 1,30]	0,74 [0,36 ; 1,49];	-6,89 [-22,79 ; 9,00]	0,4721	
Gender	Female	166	54 (32,5)	179	47 (26,3)	1,24 [0,89 ; 1,72]	1,35 [0,85 ; 2,16];	6,27 [-3,34 ; 15,88]	0,2364	0,2527
	Male	105	30 (28,6)	95	30 (31,6)	0,90 [0,59 ; 1,38]	0,87 [0,47 ; 1,59];	-3,01 [-15,74 ; 9,72]	0,6470	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	43 (36,8)	116	41 (35,3)	1,04 [0,74 ; 1,46]	1,06 [0,62 ; 1,81];	1,41 [-10,92 ; 13,74]	0,8917	0,6770
	0	153	41 (26,8)	156	36 (23,1)	1,16 [0,79 ; 1,71]	1,22 [0,73 ; 2,05];	3,72 [-5,92 ; 13,36]	0,5112	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	31 (29,0)	91	23 (25,3)	1,15 [0,72 ; 1,82]	1,21 [0,64 ; 2,27];	3,70 [-8,70 ; 16,09]	0,6319	0,8516
		107	31 (29,0)	91	23 (25,3)	1,15 [0,72 ; 1,82]	1,21 [0,64 ; 2,27];	3,70 [-8,70 ; 16,09]	0,6319	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	31 (29,0)	91	23 (25,3)	1,15 [0,72 ; 1,82]	1,21 [0,64 ; 2,27];	3,70 [-8,70 ; 16,09]	0,6319	
		107	31 (29,0)	91	23 (25,3)	1,15 [0,72 ; 1,82]	1,21 [0,64 ; 2,27];	3,70 [-8,70 ; 16,09]	0,6319	
		42	16 (38,1)	58	18 (31,0)	1,23 [0,71 ; 2,11]	1,37 [0,59 ; 3,15];	7,06 [-11,85 ; 25,97]	0,5240	
		42	16 (38,1)	58	18 (31,0)	1,23 [0,71 ; 2,11]	1,37 [0,59 ; 3,15];	7,06 [-11,85 ; 25,97]	0,5240	
	2	42	16 (38,1)	58	18 (31,0)	1,23 [0,71 ; 2,11]	1,37 [0,59 ; 3,15];	7,06 [-11,85 ; 25,97]	0,5240	
		42	16 (38,1)	58	18 (31,0)	1,23 [0,71 ; 2,11]	1,37 [0,59 ; 3,15];	7,06 [-11,85 ; 25,97]	0,5240	
		122	37 (30,3)	125	36 (28,8)	1,05 [0,72 ; 1,55]	1,08 [0,62 ; 1,86];	1,53 [-9,85 ; 12,91]	0,8892	
		122	37 (30,3)	125	36 (28,8)	1,05 [0,72 ; 1,55]	1,08 [0,62 ; 1,86];	1,53 [-9,85 ; 12,91]	0,8892	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	2 (25,0)	0,57 [0,06 ; 5,03]	0,50 [0,04 ; 7,10];	-10,71 [- 50,37 ; 28,94]	1,0000	0,5516
	White	264	83 (31,4)	266	75 (28,2)	1,12 [0,86 ; 1,45]	1,17 [0,80 ; 1,70];	3,24 [-4,54 ; 11,03]	0,4478	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	56 (31,3)	192	51 (26,6)	1,18 [0,86 ; 1,62]	1,26 [0,80 ; 1,97];	4,72 [-4,51 ; 13,95]	0,3592	0,4652
	Yes	92	28 (30,4)	82	26 (31,7)	0,96 [0,62 ; 1,50]	0,94 [0,50 ; 1,79];	-1,27 [-15,05 ; 12,51]	0,8710	
Region	Eastern Europe	245	76 (31,0)	243	73 (30,0)	1,03 [0,79 ; 1,35]	1,05 [0,71 ; 1,54];	0,98 [-7,19 ; 9,15]	0,8445	0,1429
	USA and Western Europe	26	8 (30,8)	31	4 (12,9)	2,38 [0,81 ; 7,03]	3,00 [0,79 ; 11,46];	17,87 [-3,44 ; 39,17]	0,1169	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-322: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verschlechterung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	10 (6,7)	146	15 (10,3)	0,65 [0,30 ; 1,40]	0,62 [0,27 ; 1,44];	-3,61 [-9,95 ; 2,73]	0,3004	0,1301
	>= 38 years	121	12 (9,9)	128	8 (6,2)	1,59 [0,67 ; 3,75]	1,65 [0,65 ; 4,19];	3,67 [-3,11 ; 10,45]	0,3534	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	18 (9,0)	208	19 (9,1)	0,99 [0,53 ; 1,82]	0,98 [0,50 ; 1,93];	-0,13 [-5,71 ; 5,44]	1,0000	0,9388
	>3.5	71	4 (5,6)	66	4 (6,1)	0,93 [0,24 ; 3,57]	0,93 [0,22 ; 3,86];	-0,43 [-8,29 ; 7,44]	1,0000	
Gender	Female	166	16 (9,6)	179	16 (8,9)	1,08 [0,56 ; 2,09]	1,09 [0,52 ; 2,25];	0,70 [-5,43 ; 6,83]	0,8544	0,6051
	Male	105	6 (5,7)	95	7 (7,4)	0,78 [0,27 ; 2,23]	0,76 [0,25 ; 2,35];	-1,65 [-8,53 ; 5,22]	0,7760	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	9 (7,7)	116	9 (7,8)	0,99 [0,41 ; 2,41]	0,99 [0,38 ; 2,59];	-0,07 [-6,92 ; 6,79]	1,0000	0,8311
	0	153	12 (7,8)	156	14 (9,0)	0,87 [0,42 ; 1,83]	0,86 [0,39 ; 1,93];	-1,13 [-7,32 ; 5,05]	0,8383	
	NA	1	1 (100,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	13 (12,1)	91	5 (5,5)	2,21 [0,82 ; 5,97]	2,38 [0,81 ; 6,95];	6,66 [-1,11 ; 14,42]	0,1377	0,3991
		107	13 (12,1)	91	5 (5,5)	2,21 [0,82 ; 5,97]	2,38 [0,81 ; 6,95];	6,66 [-1,11 ; 14,42]	0,1377	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		107	13 (12,1)	91	5 (5,5)	2,21 [0,82 ; 5,97]	2,38 [0,81 ; 6,95];	6,66 [-1,11 ; 14,42]	0,1377		
		107	13 (12,1)	91	5 (5,5)	2,21 [0,82 ; 5,97]	2,38 [0,81 ; 6,95];	6,66 [-1,11 ; 14,42]	0,1377		
		>=3	42	3 (7,1)	58	4 (6,9)	1,04 [0,24 ; 4,39]	1,04 [0,22 ; 4,91];	0,25 [-9,91 ; 10,40]	1,0000	
		42	3 (7,1)	58	4 (6,9)	1,04 [0,24 ; 4,39]	1,04 [0,22 ; 4,91];	0,25 [-9,91 ; 10,40]	1,0000		
		42	3 (7,1)	58	4 (6,9)	1,04 [0,24 ; 4,39]	1,04 [0,22 ; 4,91];	0,25 [-9,91 ; 10,40]	1,0000		
		42	3 (7,1)	58	4 (6,9)	1,04 [0,24 ; 4,39]	1,04 [0,22 ; 4,91];	0,25 [-9,91 ; 10,40]	1,0000		
	2	122	6 (4,9)	125	14 (11,2)	0,44 [0,17 ; 1,11]	0,41 [0,15 ; 1,10];	-6,28 [-13,01 ; 0,45]	0,1011		
		122	6 (4,9)	125	14 (11,2)	0,44 [0,17 ; 1,11]	0,41 [0,15 ; 1,10];	-6,28 [-13,01 ; 0,45]	0,1011		
		122	6 (4,9)	125	14 (11,2)	0,44 [0,17 ; 1,11]	0,41 [0,15 ; 1,10];	-6,28 [-13,01 ; 0,45]	0,1011		
		122	6 (4,9)	125	14 (11,2)	0,44 [0,17 ; 1,11]	0,41 [0,15 ; 1,10];	-6,28 [-13,01 ; 0,45]	0,1011		
	Race	Other	7	0 (0,0)	8	0 (0,0)	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17]	1,0000	1,0000
		White	264	22 (8,3)	266	23 (8,6)	0,96 [0,55 ; 1,69]	0,96 [0,52 ; 1,77];	-0,31 [-5,06 ; 4,43]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	11 (6,1)	192	18 (9,4)	0,66 [0,32 ; 1,35]	0,63 [0,29 ; 1,38];	-3,23 [-8,65 ; 2,19]	0,3334	0,0863
	Yes	92	11 (12,0)	82	5 (6,1)	1,96 [0,71 ; 5,41]	2,09 [0,69 ; 6,30];	5,86 [-2,55 ; 14,27]	0,2011	
Region	Eastern Europe	245	20 (8,2)	243	20 (8,2)	0,99 [0,55 ; 1,80]	0,99 [0,52 ; 1,89];	-0,07 [-4,93 ; 4,80]	1,0000	0,8115
	USA and Western Europe	26	2 (7,7)	31	3 (9,7)	0,79 [0,14 ; 4,40]	0,78 [0,12 ; 5,05];	-1,99 [-16,59 ; 12,62]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-323: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verbesserung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	150	31 (20,7)	146	20 (13,7)	1,51 [0,90 ; 2,52]	1,64 [0,89 ; 3,04];	6,97 [-1,58 ; 15,52]	0,1253	0,4429
	>= 38 years	121	20 (16,5)	128	19 (14,8)	1,11 [0,63 ; 1,98]	1,14 [0,57 ; 2,25];	1,69 [-7,36 ; 10,73]	0,7306	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	200	37 (18,5)	208	28 (13,5)	1,37 [0,88 ; 2,16]	1,46 [0,85 ; 2,49];	5,04 [-2,07 ; 12,14]	0,1778	0,7295
	>3.5	71	14 (19,7)	66	11 (16,7)	1,18 [0,58 ; 2,42]	1,23 [0,51 ; 2,94];	3,05 [-9,85 ; 15,95]	0,6653	
Gender	Female	166	32 (19,3)	179	24 (13,4)	1,44 [0,88 ; 2,34]	1,54 [0,87 ; 2,75];	5,87 [-1,94 ; 13,67]	0,1469	0,5731
	Male	105	19 (18,1)	95	15 (15,8)	1,15 [0,62 ; 2,12]	1,18 [0,56 ; 2,48];	2,31 [-8,09 ; 12,70]	0,7093	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	117	29 (24,8)	116	20 (17,2)	1,44 [0,86 ; 2,39]	1,58 [0,83 ; 3,00];	7,54 [-2,87 ; 17,96]	0,1984	0,6155
	0	153	22 (14,4)	156	19 (12,2)	1,18 [0,67 ; 2,09]	1,21 [0,63 ; 2,34];	2,20 [-5,37 ; 9,77]	0,6171	
	NA	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	107	15 (14,0)	91	10 (11,0)	1,28 [0,60 ; 2,70]	1,32 [0,56 ; 3,10];	3,03 [-6,17 ; 12,23]	0,6684	0,9766
		107	15 (14,0)	91	10 (11,0)	1,28 [0,60 ; 2,70]	1,32 [0,56 ; 3,10];	3,03 [-6,17 ; 12,23]	0,6684	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	107	15 (14,0)	91	10 (11,0)	1,28 [0,60 ; 2,70]	1,32 [0,56 ; 3,10];	3,03 [-6,17 ; 12,23]	0,6684	
		107	15 (14,0)	91	10 (11,0)	1,28 [0,60 ; 2,70]	1,32 [0,56 ; 3,10];	3,03 [-6,17 ; 12,23]	0,6684	
		42	10 (23,8)	58	11 (19,0)	1,26 [0,59 ; 2,68]	1,34 [0,51 ; 3,51];	4,84 [-11,52 ; 21,21]	0,6228	
		42	10 (23,8)	58	11 (19,0)	1,26 [0,59 ; 2,68]	1,34 [0,51 ; 3,51];	4,84 [-11,52 ; 21,21]	0,6228	
	2	42	10 (23,8)	58	11 (19,0)	1,26 [0,59 ; 2,68]	1,34 [0,51 ; 3,51];	4,84 [-11,52 ; 21,21]	0,6228	
		42	10 (23,8)	58	11 (19,0)	1,26 [0,59 ; 2,68]	1,34 [0,51 ; 3,51];	4,84 [-11,52 ; 21,21]	0,6228	
		122	26 (21,3)	125	18 (14,4)	1,48 [0,86 ; 2,56]	1,61 [0,83 ; 3,12];	6,91 [-2,61 ; 16,43]	0,1843	
		122	26 (21,3)	125	18 (14,4)	1,48 [0,86 ; 2,56]	1,61 [0,83 ; 3,12];	6,91 [-2,61 ; 16,43]	0,1843	
Race	Other	7	1 (14,3)	8	0 (0,0)	3,38 [0,16 ; 71,67]	3,92 [0,14 ; 112,90];	13,19 [-17,72 ;44,11]	0,4667	0,9854
	White	264	50 (18,9)	266	39 (14,7)	1,29 [0,88 ; 1,89]	1,36 [0,86 ; 2,15];	4,28 [-2,08 ; 10,63]	0,2023	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	179	31 (17,3)	192	27 (14,1)	1,23 [0,77 ; 1,98]	1,28 [0,73 ; 2,24];	3,26 [-4,15 ; 10,67]	0,3952	0,6495
	Yes	92	20 (21,7)	82	12 (14,6)	1,49 [0,77 ; 2,85]	1,62 [0,74 ; 3,56];	7,10 [-4,28 ; 18,49]	0,2459	
Region	Eastern Europe	245	47 (19,2)	243	39 (16,0)	1,20 [0,81 ; 1,76]	1,24 [0,78 ; 1,98];	3,13 [-3,62 ; 9,89]	0,4061	0,9807
	USA and Western Europe	26	4 (15,4)	31	0 (0,0)	10,67 [0,60 ; 189,36]	12,60 [0,65 ; 245,94];	15,10 [0,40 ; 29,80]	0,0352	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-324: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	23 (13,1)	156	26 (16,7)	0,78 [0,47 ; 1,32]	0,75 [0,41 ; 1,38];	-3,60 [-11,28 ; 4,08]	0,4385	0,3625
	>= 38 years	96	12 (12,5)	116	27 (23,3)	0,54 [0,29 ; 1,00]	0,47 [0,22 ; 0,99];	-10,78 [- 20,92 ; -0,63]	0,0508	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	28 (12,8)	206	39 (18,9)	0,68 [0,43 ; 1,06]	0,63 [0,37 ; 1,07];	-6,09 [-13,04 ; 0,87]	0,1095	0,8291
	>3.5	54	7 (13,0)	66	14 (21,2)	0,61 [0,27 ; 1,41]	0,55 [0,21 ; 1,49];	-8,25 [-21,57 ; 5,08]	0,3346	
Gender	Female	178	23 (12,9)	176	36 (20,5)	0,63 [0,39 ; 1,02]	0,58 [0,33 ; 1,02];	-7,53 [-15,27 ; 0,20]	0,0643	0,7573
	Male	94	12 (12,8)	96	17 (17,7)	0,72 [0,36 ; 1,43]	0,68 [0,31 ; 1,51];	-4,94 [-15,13 ; 5,25]	0,4210	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	14 (9,9)	135	32 (23,7)	0,42 [0,23 ; 0,75]	0,35 [0,18 ; 0,70];	-13,77 [- 22,48 ; -5,07]	0,0033	0,0293
	0	131	21 (16,0)	135	21 (15,6)	1,03 [0,59 ; 1,80]	1,04 [0,54 ; 2,00];	0,47 [-8,29 ; 9,24]	1,0000	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	17 (14,5)	110	22 (20,0)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,68 [0,34 ; 1,36];	-5,47 [-15,30 ; 4,36]	0,2954	0,9460
		117	17 (14,5)	110	22 (20,0)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,68 [0,34 ; 1,36];	-5,47 [-15,30 ; 4,36]	0,2954	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	117	17 (14,5)	110	22 (20,0)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,68 [0,34 ; 1,36];	-5,47 [-15,30 ; 4,36]	0,2954	
		117	17 (14,5)	110	22 (20,0)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,68 [0,34 ; 1,36];	-5,47 [-15,30 ; 4,36]	0,2954	
		42	4 (9,5)	40	5 (12,5)	0,76 [0,22 ; 2,64]	0,74 [0,18 ; 2,97];	-2,98 [-16,54 ; 10,58]	0,7347	
		42	4 (9,5)	40	5 (12,5)	0,76 [0,22 ; 2,64]	0,74 [0,18 ; 2,97];	-2,98 [-16,54 ; 10,58]	0,7347	
	2	42	4 (9,5)	40	5 (12,5)	0,76 [0,22 ; 2,64]	0,74 [0,18 ; 2,97];	-2,98 [-16,54 ; 10,58]	0,7347	
		42	4 (9,5)	40	5 (12,5)	0,76 [0,22 ; 2,64]	0,74 [0,18 ; 2,97];	-2,98 [-16,54 ; 10,58]	0,7347	
		113	14 (12,4)	122	26 (21,3)	0,58 [0,32 ; 1,06]	0,52 [0,26 ; 1,06];	-8,92 [-18,39 ; 0,55]	0,0828	
		113	14 (12,4)	122	26 (21,3)	0,58 [0,32 ; 1,06]	0,52 [0,26 ; 1,06];	-8,92 [-18,39 ; 0,55]	0,0828	
Received approved disease modifying MS drug	No	166	22 (13,3)	185	32 (17,3)	0,77 [0,46 ; 1,26]	0,73 [0,41 ; 1,32];	-4,04 [-11,55 ; 3,46]	0,3044	0,3198
	Yes	106	13 (12,3)	87	21 (24,1)	0,51 [0,27 ; 0,95]	0,44 [0,21 ; 0,94];	-11,87 [- 22,82 ; -0,93]	0,0372	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	31 (12,7)	250	48 (19,2)	0,66 [0,43 ; 1,00]	0,61 [0,37 ; 1,00];	-6,55 [-12,96 ; -0,13]	0,0502	0,9865
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	5 (22,7)	0,65 [0,20 ; 2,14]	0,59 [0,14 ; 2,54];	-7,91 [-29,96 ; 14,14]	0,7126	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-325: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	55 (31,2)	156	32 (20,5)	1,52 [1,04 ; 2,22]	1,76 [1,07 ; 2,91];	10,74 [1,41 ; 20,07]	0,0333	0,1396
	>= 38 years	96	25 (26,0)	116	31 (26,7)	0,97 [0,62 ; 1,53]	0,97 [0,52 ; 1,78];	-0,68 [-12,60 ; 11,23]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	62 (28,4)	206	51 (24,8)	1,15 [0,84 ; 1,58]	1,21 [0,78 ; 1,86];	3,68 [-4,72 ; 12,09]	0,4420	0,1996
	>3.5	54	18 (33,3)	66	12 (18,2)	1,83 [0,97 ; 3,46]	2,25 [0,97 ; 5,23];	15,15 [-0,49 ; 30,79]	0,0891	
Gender	Female	178	50 (28,1)	176	43 (24,4)	1,15 [0,81 ; 1,63]	1,21 [0,75 ; 1,94];	3,66 [-5,50 ; 12,82]	0,4697	0,3520
	Male	94	30 (31,9)	96	20 (20,8)	1,53 [0,94 ; 2,50]	1,78 [0,92 ; 3,43];	11,08 [-1,36 ; 23,52]	0,0999	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	45 (31,9)	135	27 (20,0)	1,60 [1,05 ; 2,42]	1,88 [1,08 ; 3,25];	11,91 [1,68 ; 22,15]	0,0283	0,1702
	0	131	35 (26,7)	135	34 (25,2)	1,06 [0,71 ; 1,59]	1,08 [0,63 ; 1,87];	1,53 [-9,00 ; 12,07]	0,7817	
	NA			2	2 (100,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	30 (25,6)	110	22 (20,0)	1,28 [0,79 ; 2,08]	1,38 [0,74 ; 2,58];	5,64 [-5,24 ; 16,53]	0,3454	0,9809
		117	30 (25,6)	110	22 (20,0)	1,28 [0,79 ; 2,08]	1,38 [0,74 ; 2,58];	5,64 [-5,24 ; 16,53]	0,3454	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	30 (25,6)	110	22 (20,0)	1,28 [0,79 ; 2,08]	1,38 [0,74 ; 2,58];	5,64 [-5,24 ; 16,53]	0,3454		
		117	30 (25,6)	110	22 (20,0)	1,28 [0,79 ; 2,08]	1,38 [0,74 ; 2,58];	5,64 [-5,24 ; 16,53]	0,3454		
	>=3	42	16 (38,1)	40	12 (30,0)	1,27 [0,69 ; 2,34]	1,44 [0,57 ; 3,60];	8,10 [-12,33 ; 28,52]	0,4906		
		42	16 (38,1)	40	12 (30,0)	1,27 [0,69 ; 2,34]	1,44 [0,57 ; 3,60];	8,10 [-12,33 ; 28,52]	0,4906		
		42	16 (38,1)	40	12 (30,0)	1,27 [0,69 ; 2,34]	1,44 [0,57 ; 3,60];	8,10 [-12,33 ; 28,52]	0,4906		
		42	16 (38,1)	40	12 (30,0)	1,27 [0,69 ; 2,34]	1,44 [0,57 ; 3,60];	8,10 [-12,33 ; 28,52]	0,4906		
	2	113	34 (30,1)	122	29 (23,8)	1,27 [0,83 ; 1,93]	1,38 [0,77 ; 2,46];	6,32 [-5,02 ; 17,66]	0,3040		
		113	34 (30,1)	122	29 (23,8)	1,27 [0,83 ; 1,93]	1,38 [0,77 ; 2,46];	6,32 [-5,02 ; 17,66]	0,3040		
		113	34 (30,1)	122	29 (23,8)	1,27 [0,83 ; 1,93]	1,38 [0,77 ; 2,46];	6,32 [-5,02 ; 17,66]	0,3040		
		113	34 (30,1)	122	29 (23,8)	1,27 [0,83 ; 1,93]	1,38 [0,77 ; 2,46];	6,32 [-5,02 ; 17,66]	0,3040		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	48 (28,9)	185	39 (21,1)	1,37 [0,95 ; 1,98]	1,52 [0,94 ; 2,48];	7,83 [-1,23 ; 16,90]	0,1074	0,4459
		Yes	106	32 (30,2)	87	24 (27,6)	1,09 [0,70 ; 1,71]	1,14 [0,61 ; 2,12];	2,60 [-10,23 ; 15,43]	0,7510	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	73 (29,8)	250	61 (24,4)	1,22 [0,91 ; 1,63]	1,32 [0,88 ; 1,96];	5,40 [-2,42 ; 13,22]	0,1893	0,2686
	USA and Western Europe	27	7 (25,9)	22	2 (9,1)	2,85 [0,66 ; 12,37]	3,50 [0,65 ; 18,95];	16,84 [-3,60 ; 37,27]	0,1595	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-326: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verschlechterung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	8 (4,5)	156	11 (7,1)	0,64 [0,27 ; 1,56]	0,63 [0,25 ; 1,60];	-2,51 [-7,57 ; 2,55]	0,3529	0,2795
	>= 38 years	96	3 (3,1)	116	13 (11,2)	0,28 [0,08 ; 0,95]	0,26 [0,07 ; 0,93];	-8,08 [-14,80 ; -1,37]	0,0352	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	10 (4,6)	206	19 (9,2)	0,50 [0,24 ; 1,04]	0,47 [0,21 ; 1,04];	-4,64 [-9,47 ; 0,19]	0,0819	0,5366
	>3.5	54	1 (1,9)	66	5 (7,6)	0,24 [0,03 ; 2,03]	0,23 [0,03 ; 2,03];	-5,72 [-13,05 ; 1,60]	0,2212	
Gender	Female	178	5 (2,8)	176	18 (10,2)	0,27 [0,10 ; 0,72]	0,25 [0,09 ; 0,70];	-7,42 [-12,51 ; -2,33]	0,0049	0,0800
	Male	94	6 (6,4)	96	6 (6,2)	1,02 [0,34 ; 3,05]	1,02 [0,32 ; 3,29];	0,13 [-6,79 ; 7,05]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	6 (4,3)	135	13 (9,6)	0,44 [0,17 ; 1,13]	0,42 [0,15 ; 1,13];	-5,37 [-11,36 ; 0,61]	0,0970	0,9349
	0	131	5 (3,8)	135	11 (8,1)	0,47 [0,17 ; 1,31]	0,45 [0,15 ; 1,32];	-4,33 [-9,99 ; 1,33]	0,1969	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	7 (6,0)	110	9 (8,2)	0,73 [0,28 ; 1,90]	0,71 [0,26 ; 1,99];	-2,20 [-8,88 ; 4,49]	0,6079	0,7428
		117	7 (6,0)	110	9 (8,2)	0,73 [0,28 ; 1,90]	0,71 [0,26 ; 1,99];	-2,20 [-8,88 ; 4,49]	0,6079	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	7 (6,0)	110	9 (8,2)	0,73 [0,28 ; 1,90]	0,71 [0,26 ; 1,99];	-2,20 [-8,88 ; 4,49]	0,6079		
		117	7 (6,0)	110	9 (8,2)	0,73 [0,28 ; 1,90]	0,71 [0,26 ; 1,99];	-2,20 [-8,88 ; 4,49]	0,6079		
		>=3	42	1 (2,4)	40	2 (5,0)	0,48 [0,04 ; 5,05]	0,46 [0,04 ; 5,32];	-2,62 [-10,80 ; 5,56]	0,6111	
		42	1 (2,4)	40	2 (5,0)	0,48 [0,04 ; 5,05]	0,46 [0,04 ; 5,32];	-2,62 [-10,80 ; 5,56]	0,6111		
		42	1 (2,4)	40	2 (5,0)	0,48 [0,04 ; 5,05]	0,46 [0,04 ; 5,32];	-2,62 [-10,80 ; 5,56]	0,6111		
		42	1 (2,4)	40	2 (5,0)	0,48 [0,04 ; 5,05]	0,46 [0,04 ; 5,32];	-2,62 [-10,80 ; 5,56]	0,6111		
	2	113	3 (2,7)	122	13 (10,7)	0,25 [0,07 ; 0,85]	0,23 [0,06 ; 0,82];	-8,00 [-14,23 ; -1,77]	0,0185		
	113	3 (2,7)	122	13 (10,7)	0,25 [0,07 ; 0,85]	0,23 [0,06 ; 0,82];	-8,00 [-14,23 ; -1,77]	0,0185			
	113	3 (2,7)	122	13 (10,7)	0,25 [0,07 ; 0,85]	0,23 [0,06 ; 0,82];	-8,00 [-14,23 ; -1,77]	0,0185			
	113	3 (2,7)	122	13 (10,7)	0,25 [0,07 ; 0,85]	0,23 [0,06 ; 0,82];	-8,00 [-14,23 ; -1,77]	0,0185			
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	7 (4,2)	185	16 (8,6)	0,49 [0,21 ; 1,16]	0,47 [0,19 ; 1,16];	-4,43 [-9,51 ; 0,64]	0,1295	0,8166
		Yes	106	4 (3,8)	87	8 (9,2)	0,41 [0,13 ; 1,32]	0,39 [0,11 ; 1,33];	-5,42 [-12,49 ; 1,65]	0,1424	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	10 (4,1)	250	21 (8,4)	0,49 [0,23 ; 1,01]	0,46 [0,21 ; 1,01];	-4,32 [-8,56 ; -0,08]	0,0625	0,6233
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	3 (13,6)	0,27 [0,03 ; 2,43]	0,24 [0,02 ; 2,53];	-9,93 [-25,94 ; 6,08]	0,3136	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-327: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verbesserung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	26 (14,8)	156	17 (10,9)	1,36 [0,77 ; 2,40]	1,42 [0,74 ; 2,72];	3,88 [-3,29 ; 11,04]	0,3284	0,0333
	>= 38 years	96	6 (6,2)	116	17 (14,7)	0,43 [0,18 ; 1,04]	0,39 [0,15 ; 1,03];	-8,41 [-16,46 ; -0,35]	0,0743	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	28 (12,8)	206	27 (13,1)	0,98 [0,60 ; 1,60]	0,98 [0,55 ; 1,72];	-0,26 [-6,66 ; 6,14]	1,0000	0,6039
	>3.5	54	4 (7,4)	66	7 (10,6)	0,70 [0,22 ; 2,26]	0,67 [0,19 ; 2,44];	-3,20 [-13,40 ; 7,00]	0,7524	
Gender	Female	178	18 (10,1)	176	26 (14,8)	0,68 [0,39 ; 1,20]	0,65 [0,34 ; 1,23];	-4,66 [-11,52 ; 2,20]	0,2003	0,0604
	Male	94	14 (14,9)	96	8 (8,3)	1,79 [0,79 ; 4,06]	1,92 [0,77 ; 4,83];	6,56 [-2,52 ; 15,64]	0,1792	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	18 (12,8)	135	14 (10,4)	1,23 [0,64 ; 2,38]	1,26 [0,60 ; 2,66];	2,40 [-5,14 ; 9,93]	0,5766	0,3069
	0	131	14 (10,7)	135	19 (14,1)	0,76 [0,40 ; 1,45]	0,73 [0,35 ; 1,53];	-3,39 [-11,29 ; 4,51]	0,4592	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	12 (10,3)	110	13 (11,8)	0,87 [0,41 ; 1,82]	0,85 [0,37 ; 1,96];	-1,56 [-9,72 ; 6,60]	0,8326	0,8808
		117	12 (10,3)	110	13 (11,8)	0,87 [0,41 ; 1,82]	0,85 [0,37 ; 1,96];	-1,56 [-9,72 ; 6,60]	0,8326	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start	>=3	117	12 (10,3)	110	13 (11,8)	0,87 [0,41 ; 1,82]	0,85 [0,37 ; 1,96];	-1,56 [-9,72 ; 6,60]	0,8326		
		117	12 (10,3)	110	13 (11,8)	0,87 [0,41 ; 1,82]	0,85 [0,37 ; 1,96];	-1,56 [-9,72 ; 6,60]	0,8326		
		42	7 (16,7)	40	7 (17,5)	0,95 [0,37 ; 2,47]	0,94 [0,30 ; 2,98];	-0,83 [-17,13 ; 15,47]	1,0000		
		42	7 (16,7)	40	7 (17,5)	0,95 [0,37 ; 2,47]	0,94 [0,30 ; 2,98];	-0,83 [-17,13 ; 15,47]	1,0000		
		42	7 (16,7)	40	7 (17,5)	0,95 [0,37 ; 2,47]	0,94 [0,30 ; 2,98];	-0,83 [-17,13 ; 15,47]	1,0000		
		42	7 (16,7)	40	7 (17,5)	0,95 [0,37 ; 2,47]	0,94 [0,30 ; 2,98];	-0,83 [-17,13 ; 15,47]	1,0000		
	2	113	13 (11,5)	122	14 (11,5)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,45 ; 2,24];	0,03 [-8,13 ; 8,19]	1,0000		
		113	13 (11,5)	122	14 (11,5)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,45 ; 2,24];	0,03 [-8,13 ; 8,19]	1,0000		
		113	13 (11,5)	122	14 (11,5)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,45 ; 2,24];	0,03 [-8,13 ; 8,19]	1,0000		
		113	13 (11,5)	122	14 (11,5)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,45 ; 2,24];	0,03 [-8,13 ; 8,19]	1,0000		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	22 (13,3)	185	22 (11,9)	1,11 [0,64 ; 1,94]	1,13 [0,60 ; 2,13];	1,36 [-5,59 ; 8,32]	0,7482	0,3231
		Yes	106	10 (9,4)	87	12 (13,8)	0,68 [0,31 ; 1,51]	0,65 [0,27 ; 1,59];	-4,36 [-13,50 ; 4,78]	0,3703	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	31 (12,7)	250	32 (12,8)	0,99 [0,62 ; 1,57]	0,99 [0,58 ; 1,67];	-0,15 [-6,02 ; 5,73]	1,0000	0,4671
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	2 (9,1)	0,41 [0,04 ; 4,20]	0,38 [0,03 ; 4,55];	-5,39 [-19,35 ; 8,58]	0,5809	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-328: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	27 (15,3)	156	32 (20,5)	0,75 [0,47 ; 1,19]	0,70 [0,40 ; 1,24];	-5,17 [-13,45 ; 3,10]	0,2506	0,5643
	>= 38 years	96	24 (25,0)	116	32 (27,6)	0,91 [0,57 ; 1,43]	0,88 [0,47 ; 1,62];	-2,59 [-14,47 ; 9,30]	0,7548	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	34 (15,6)	206	51 (24,8)	0,63 [0,43 ; 0,93]	0,56 [0,35 ; 0,91];	-9,16 [-16,77 ; -1,55]	0,0211	0,0140
	>3.5	54	17 (31,5)	66	13 (19,7)	1,60 [0,85 ; 2,99]	1,87 [0,81 ; 4,32];	11,78 [-3,88 ; 27,45]	0,1459	
Gender	Female	178	33 (18,5)	176	39 (22,2)	0,84 [0,55 ; 1,27]	0,80 [0,48 ; 1,34];	-3,62 [-12,00 ; 4,76]	0,4297	0,7096
	Male	94	18 (19,1)	96	25 (26,0)	0,74 [0,43 ; 1,26]	0,67 [0,34 ; 1,34];	-6,89 [-18,74 ; 4,95]	0,2997	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	25 (17,7)	135	23 (17,0)	1,04 [0,62 ; 1,74]	1,05 [0,56 ; 1,96];	0,69 [-8,25 ; 9,64]	1,0000	0,2007
	0	131	26 (19,8)	135	40 (29,6)	0,67 [0,44 ; 1,03]	0,59 [0,33 ; 1,04];	-9,78 [-20,08 ; 0,51]	0,0671	
	NA			2	1 (50,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	20 (17,1)	110	25 (22,7)	0,75 [0,44 ; 1,27]	0,70 [0,36 ; 1,35];	-5,63 [-16,02 ; 4,75]	0,3200	0,6047
		117	20 (17,1)	110	25 (22,7)	0,75 [0,44 ; 1,27]	0,70 [0,36 ; 1,35];	-5,63 [-16,02 ; 4,75]	0,3200	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		117	20 (17,1)	110	25 (22,7)	0,75 [0,44 ; 1,27]	0,70 [0,36 ; 1,35];	-5,63 [-16,02 ; 4,75]	0,3200	
		117	20 (17,1)	110	25 (22,7)	0,75 [0,44 ; 1,27]	0,70 [0,36 ; 1,35];	-5,63 [-16,02 ; 4,75]	0,3200	
	>=3	42	11 (26,2)	40	11 (27,5)	0,95 [0,47 ; 1,95]	0,94 [0,35 ; 2,49];	-1,31 [-20,50 ; 17,88]	1,0000	
		42	11 (26,2)	40	11 (27,5)	0,95 [0,47 ; 1,95]	0,94 [0,35 ; 2,49];	-1,31 [-20,50 ; 17,88]	1,0000	
		42	11 (26,2)	40	11 (27,5)	0,95 [0,47 ; 1,95]	0,94 [0,35 ; 2,49];	-1,31 [-20,50 ; 17,88]	1,0000	
		42	11 (26,2)	40	11 (27,5)	0,95 [0,47 ; 1,95]	0,94 [0,35 ; 2,49];	-1,31 [-20,50 ; 17,88]	1,0000	
	2	113	20 (17,7)	122	28 (23,0)	0,77 [0,46 ; 1,29]	0,72 [0,38 ; 1,37];	-5,25 [-15,51 ; 5,00]	0,3359	
		113	20 (17,7)	122	28 (23,0)	0,77 [0,46 ; 1,29]	0,72 [0,38 ; 1,37];	-5,25 [-15,51 ; 5,00]	0,3359	
113		20 (17,7)	122	28 (23,0)	0,77 [0,46 ; 1,29]	0,72 [0,38 ; 1,37];	-5,25 [-15,51 ; 5,00]	0,3359		
113		20 (17,7)	122	28 (23,0)	0,77 [0,46 ; 1,29]	0,72 [0,38 ; 1,37];	-5,25 [-15,51 ; 5,00]	0,3359		
Received approved disease modifying MS drug	No	166	28 (16,9)	185	43 (23,2)	0,73 [0,47 ; 1,11]	0,67 [0,39 ; 1,14];	-6,38 [-14,71 ; 1,96]	0,1455	0,5344
	Yes	106	23 (21,7)	87	21 (24,1)	0,90 [0,53 ; 1,51]	0,87 [0,44 ; 1,71];	-2,44 [-14,37 ; 9,49]	0,7319	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	47 (19,2)	250	61 (24,4)	0,79 [0,56 ; 1,10]	0,74 [0,48 ; 1,13];	-5,22 [-12,47 ; 2,04]	0,1914	0,6584
	USA and Western Europe	27	4 (14,8)	22	3 (13,6)	1,09 [0,27 ; 4,35]	1,10 [0,22 ; 5,54];	1,18 [-18,45 ; 20,80]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-329: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	58 (33,0)	156	53 (34,0)	0,97 [0,72 ; 1,31]	0,96 [0,61 ; 1,51];	-1,02 [-11,19 ; 9,15]	0,9073	0,6783
	>= 38 years	96	27 (28,1)	116	30 (25,9)	1,09 [0,70 ; 1,70]	1,12 [0,61 ; 2,06];	2,26 [-9,75 ; 14,28]	0,7568	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	69 (31,7)	206	66 (32,0)	0,99 [0,75 ; 1,31]	0,98 [0,65 ; 1,48];	-0,39 [-9,26 ; 8,49]	1,0000	0,6444
	>3.5	54	16 (29,6)	66	17 (25,8)	1,15 [0,64 ; 2,06]	1,21 [0,54 ; 2,71];	3,87 [-12,24 ; 19,99]	0,6842	
Gender	Female	178	54 (30,3)	176	56 (31,8)	0,95 [0,70 ; 1,30]	0,93 [0,59 ; 1,46];	-1,48 [-11,12 ; 8,16]	0,8186	0,4469
	Male	94	31 (33,0)	96	27 (28,1)	1,17 [0,76 ; 1,80]	1,26 [0,68 ; 2,33];	4,85 [-8,23 ; 17,94]	0,5295	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	41 (29,1)	135	47 (34,8)	0,84 [0,59 ; 1,18]	0,77 [0,46 ; 1,28];	-5,74 [-16,73 ; 5,25]	0,3659	0,1134
	0	131	44 (33,6)	135	36 (26,7)	1,26 [0,87 ; 1,82]	1,39 [0,82 ; 2,35];	6,92 [-4,08 ; 17,92]	0,2313	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	41 (35,0)	110	32 (29,1)	1,20 [0,82 ; 1,77]	1,31 [0,75 ; 2,30];	5,95 [-6,16 ; 18,07]	0,3941	0,5542
		117	41 (35,0)	110	32 (29,1)	1,20 [0,82 ; 1,77]	1,31 [0,75 ; 2,30];	5,95 [-6,16 ; 18,07]	0,3941	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	41 (35,0)	110	32 (29,1)	1,20 [0,82 ; 1,77]	1,31 [0,75 ; 2,30];	5,95 [-6,16 ; 18,07]	0,3941		
		117	41 (35,0)	110	32 (29,1)	1,20 [0,82 ; 1,77]	1,31 [0,75 ; 2,30];	5,95 [-6,16 ; 18,07]	0,3941		
	>=3	42	12 (28,6)	40	12 (30,0)	0,95 [0,49 ; 1,87]	0,93 [0,36 ; 2,42];	-1,43 [-21,13 ; 18,28]	1,0000		
		42	12 (28,6)	40	12 (30,0)	0,95 [0,49 ; 1,87]	0,93 [0,36 ; 2,42];	-1,43 [-21,13 ; 18,28]	1,0000		
		42	12 (28,6)	40	12 (30,0)	0,95 [0,49 ; 1,87]	0,93 [0,36 ; 2,42];	-1,43 [-21,13 ; 18,28]	1,0000		
		42	12 (28,6)	40	12 (30,0)	0,95 [0,49 ; 1,87]	0,93 [0,36 ; 2,42];	-1,43 [-21,13 ; 18,28]	1,0000		
	2	113	32 (28,3)	122	39 (32,0)	0,89 [0,60 ; 1,31]	0,84 [0,48 ; 1,47];	-3,65 [-15,37 ; 8,08]	0,5718		
		113	32 (28,3)	122	39 (32,0)	0,89 [0,60 ; 1,31]	0,84 [0,48 ; 1,47];	-3,65 [-15,37 ; 8,08]	0,5718		
		113	32 (28,3)	122	39 (32,0)	0,89 [0,60 ; 1,31]	0,84 [0,48 ; 1,47];	-3,65 [-15,37 ; 8,08]	0,5718		
		113	32 (28,3)	122	39 (32,0)	0,89 [0,60 ; 1,31]	0,84 [0,48 ; 1,47];	-3,65 [-15,37 ; 8,08]	0,5718		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	50 (30,1)	185	54 (29,2)	1,03 [0,75 ; 1,42]	1,05 [0,66 ; 1,65];	0,93 [-8,64 ; 10,50]	0,9069	0,8770
		Yes	106	35 (33,0)	87	29 (33,3)	0,99 [0,66 ; 1,48]	0,99 [0,54 ; 1,80];	-0,31 [-13,67 ; 13,04]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	83 (33,9)	250	77 (30,8)	1,10 [0,85 ; 1,42]	1,15 [0,79 ; 1,68];	3,08 [-5,16 ; 11,32]	0,5015	0,0728
	USA and Western Europe	27	2 (7,4)	22	6 (27,3)	0,27 [0,06 ; 1,21]	0,21 [0,04 ; 1,19];	-19,87 [-40,93 ; 1,20]	0,1172	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-330: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verschlechterung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	12 (6,8)	156	25 (16,0)	0,43 [0,22 ; 0,82]	0,38 [0,19 ; 0,79];	-9,21 [-16,06 ; -2,35]	0,0088	0,1529
	>= 38 years	96	12 (12,5)	116	17 (14,7)	0,85 [0,43 ; 1,70]	0,83 [0,38 ; 1,84];	-2,16 [-11,38 ; 7,07]	0,6923	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	16 (7,3)	206	35 (17,0)	0,43 [0,25 ; 0,76]	0,39 [0,21 ; 0,72];	-9,65 [-15,84 ; -3,46]	0,0026	0,0379
	>3.5	54	8 (14,8)	66	7 (10,6)	1,40 [0,54 ; 3,61]	1,47 [0,50 ; 4,34];	4,21 [-7,83 ; 16,25]	0,5829	
Gender	Female	178	18 (10,1)	176	25 (14,2)	0,71 [0,40 ; 1,26]	0,68 [0,36 ; 1,30];	-4,09 [-10,89 ; 2,71]	0,2581	0,2075
	Male	94	6 (6,4)	96	17 (17,7)	0,36 [0,15 ; 0,87]	0,32 [0,12 ; 0,84];	-11,33 [- 20,42 ; -2,23]	0,0246	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	7 (5,0)	135	13 (9,6)	0,52 [0,21 ; 1,25]	0,49 [0,19 ; 1,27];	-4,67 [-10,80 ; 1,47]	0,1657	0,7669
	0	131	17 (13,0)	135	29 (21,5)	0,60 [0,35 ; 1,05]	0,55 [0,28 ; 1,05];	-8,50 [-17,51 ; 0,50]	0,0755	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	9 (7,7)	110	17 (15,5)	0,50 [0,23 ; 1,07]	0,46 [0,19 ; 1,07];	-7,76 [-16,07 ; 0,54]	0,0941	0,9548
		117	9 (7,7)	110	17 (15,5)	0,50 [0,23 ; 1,07]	0,46 [0,19 ; 1,07];	-7,76 [-16,07 ; 0,54]	0,0941	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		117	9 (7,7)	110	17 (15,5)	0,50 [0,23 ; 1,07]	0,46 [0,19 ; 1,07];	-7,76 [-16,07 ; 0,54]	0,0941		
		117	9 (7,7)	110	17 (15,5)	0,50 [0,23 ; 1,07]	0,46 [0,19 ; 1,07];	-7,76 [-16,07 ; 0,54]	0,0941		
		>=3	42	3 (7,1)	40	6 (15,0)	0,48 [0,13 ; 1,78]	0,44 [0,10 ; 1,88];	-7,86 [-21,39 ; 5,67]	0,3065	
		42	3 (7,1)	40	6 (15,0)	0,48 [0,13 ; 1,78]	0,44 [0,10 ; 1,88];	-7,86 [-21,39 ; 5,67]	0,3065		
		42	3 (7,1)	40	6 (15,0)	0,48 [0,13 ; 1,78]	0,44 [0,10 ; 1,88];	-7,86 [-21,39 ; 5,67]	0,3065		
		42	3 (7,1)	40	6 (15,0)	0,48 [0,13 ; 1,78]	0,44 [0,10 ; 1,88];	-7,86 [-21,39 ; 5,67]	0,3065		
	2	113	12 (10,6)	122	19 (15,6)	0,68 [0,35 ; 1,34]	0,64 [0,30 ; 1,40];	-4,95 [-13,54 ; 3,63]	0,3353		
		113	12 (10,6)	122	19 (15,6)	0,68 [0,35 ; 1,34]	0,64 [0,30 ; 1,40];	-4,95 [-13,54 ; 3,63]	0,3353		
	113	12 (10,6)	122	19 (15,6)	0,68 [0,35 ; 1,34]	0,64 [0,30 ; 1,40];	-4,95 [-13,54 ; 3,63]	0,3353			
	113	12 (10,6)	122	19 (15,6)	0,68 [0,35 ; 1,34]	0,64 [0,30 ; 1,40];	-4,95 [-13,54 ; 3,63]	0,3353			
Received approved disease modifying MS drug	No	166	11 (6,6)	185	32 (17,3)	0,38 [0,20 ; 0,74]	0,34 [0,17 ; 0,70];	-10,67 [- 17,31 ; -4,04]	0,0030	0,0487	
	Yes	106	13 (12,3)	87	10 (11,5)	1,07 [0,49 ; 2,31]	1,08 [0,45 ; 2,59];	0,77 [-8,39 ; 9,93]	1,0000		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	23 (9,4)	250	41 (16,4)	0,57 [0,35 ; 0,92]	0,53 [0,31 ; 0,91];	-7,01 [-12,88 ; -1,15]	0,0227	0,8025
	USA and Western Europe	27	1 (3,7)	22	1 (4,5)	0,81 [0,05 ; 12,30]	0,81 [0,05 ; 13,70];	-0,84 [-12,09 ; 10,41]	1,0000	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Tabelle 4-331: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verbesserung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	176	43 (24,4)	156	28 (17,9)	1,36 [0,89 ; 2,08]	1,48 [0,87 ; 2,52];	6,48 [-2,27 ; 15,23]	0,1800	0,8709
	>= 38 years	96	18 (18,8)	116	15 (12,9)	1,45 [0,77 ; 2,72]	1,55 [0,74 ; 3,28];	5,82 [-4,09 ; 15,73]	0,2595	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	52 (23,9)	206	36 (17,5)	1,36 [0,93 ; 2,00]	1,48 [0,92 ; 2,38];	6,38 [-1,30 ; 14,05]	0,1197	0,7823
	>3.5	54	9 (16,7)	66	7 (10,6)	1,57 [0,63 ; 3,94]	1,69 [0,58 ; 4,87];	6,06 [-6,35 ; 18,47]	0,4208	
Gender	Female	178	40 (22,5)	176	27 (15,3)	1,46 [0,94 ; 2,28]	1,60 [0,93 ; 2,75];	7,13 [-0,99 ; 15,25]	0,1035	0,8131
	Male	94	21 (22,3)	96	16 (16,7)	1,34 [0,75 ; 2,41]	1,44 [0,70 ; 2,97];	5,67 [-5,57 ; 16,92]	0,3627	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	141	29 (20,6)	135	26 (19,3)	1,07 [0,66 ; 1,72]	1,09 [0,60 ; 1,96];	1,31 [-8,11 ; 10,73]	0,8804	0,1042
	0	131	32 (24,4)	135	17 (12,6)	1,94 [1,13 ; 3,32]	2,24 [1,18 ; 4,28];	11,83 [2,59 ; 21,08]	0,0172	
	NA			2	0 (0,0)					
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	117	30 (25,6)	110	18 (16,4)	1,57 [0,93 ; 2,64]	1,76 [0,92 ; 3,39];	9,28 [-1,23 ; 19,78]	0,1044	0,9624
		117	30 (25,6)	110	18 (16,4)	1,57 [0,93 ; 2,64]	1,76 [0,92 ; 3,39];	9,28 [-1,23 ; 19,78]	0,1044	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start	>=3	117	30 (25,6)	110	18 (16,4)	1,57 [0,93 ; 2,64]	1,76 [0,92 ; 3,39];	9,28 [-1,23 ; 19,78]	0,1044		
		117	30 (25,6)	110	18 (16,4)	1,57 [0,93 ; 2,64]	1,76 [0,92 ; 3,39];	9,28 [-1,23 ; 19,78]	0,1044		
		42	8 (19,0)	40	5 (12,5)	1,52 [0,54 ; 4,27]	1,65 [0,49 ; 5,54];	6,55 [-9,14 ; 22,23]	0,5486		
		42	8 (19,0)	40	5 (12,5)	1,52 [0,54 ; 4,27]	1,65 [0,49 ; 5,54];	6,55 [-9,14 ; 22,23]	0,5486		
	2	42	8 (19,0)	40	5 (12,5)	1,52 [0,54 ; 4,27]	1,65 [0,49 ; 5,54];	6,55 [-9,14 ; 22,23]	0,5486		
		42	8 (19,0)	40	5 (12,5)	1,52 [0,54 ; 4,27]	1,65 [0,49 ; 5,54];	6,55 [-9,14 ; 22,23]	0,5486		
		113	23 (20,4)	122	20 (16,4)	1,24 [0,72 ; 2,13]	1,30 [0,67 ; 2,53];	3,96 [-5,95 ; 13,87]	0,5005		
		113	23 (20,4)	122	20 (16,4)	1,24 [0,72 ; 2,13]	1,30 [0,67 ; 2,53];	3,96 [-5,95 ; 13,87]	0,5005		
	Received approved disease modifying MS drug	No	166	38 (22,9)	185	27 (14,6)	1,57 [1,00 ; 2,45]	1,74 [1,01 ; 3,00];	8,30 [0,13 ; 16,47]	0,0540	0,4437
		Yes	106	23 (21,7)	87	16 (18,4)	1,18 [0,67 ; 2,09]	1,23 [0,60 ; 2,51];	3,31 [-8,00 ; 14,61]	0,5940	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to enrollment										
Region	Eastern Europe	245	61 (24,9)	250	41 (16,4)	1,52 [1,07 ; 2,16]	1,69 [1,09 ; 2,63];	8,50 [1,40 ; 15,60]	0,0200	0,9820
	USA and Western Europe	27	0 (0,0)	22	2 (9,1)	0,16 [0,01 ; 3,25]	0,15 [0,01 ; 3,28];	-9,08 [-22,72 ; 4,55]	0,1886	
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test										

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

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtraten und UE von besonderem Interesse)

Tabelle 4-332: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	134	89.33	146	132	90.41	0,99 [0,92 ; 1,07]	0,89 [0,42 ; 1,89];	-1,08 [-7,95 ; 5,79];	0,848	0,552
	>= 38 years	123	101	82.11	129	113	87.60	0,94 [0,84 ; 1,04]	0,65 [0,32 ; 1,31];	-5,48 [-14,33 ; 3,36];	0,291	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	175	87.06	208	187	89.90	0,97 [0,9 ; 1,04]	0,76 [0,41 ; 1,39];	-2,84 [-9,03 ; 3,35];	0,439	0,9635
	>3.5	72	60	83.33	67	58	86.57	0,96 [0,84 ; 1,11]	0,78 [0,3 ; 1,98];	-3,23 [-15,1 ; 8,63];	0,642	
Gender	Female	167	148	88.62	180	162	90.00	0,98 [0,92 ; 1,06]	0,87 [0,44 ; 1,71];	-1,38 [-7,89 ; 5,13];	0,73	0,6122
	Male	106	87	82.08	95	83	87.37	0,94 [0,84 ; 1,06]	0,66 [0,3 ; 1,45];	-5,29 [-15,19 ; 4,6];	0,333	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	100	85.47	116	107	92.24	0,93 [0,85 ; 1,02]	0,49 [0,21 ; 1,16];	-6,77 [-14,8 ; 1,26];	0,144	0,2074
	0	155	135	87.10	157	137	87.26	1 [0,92 ; 1,09]	0,99 [0,51 ; 1,91];	-0,16 [-7,58 ; 7,26];	1	
	NA	1	0	0.00	2	1	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	84	77.78	92	83	90.22	0,86 [0,76 ; 0,97]	0,38 [0,17 ; 0,87];	-12,44 [-22,36 ; -2,52];	0,022	0,0526
	>=3	42	39	92.86	58	52	89.66	1,04 [0,92 ; 1,17]	1,5 [0,35 ; 6,37];	3,2 [-7,85 ; 14,25];	0,73	
	2	123	112	91.06	125	110	88.00	1,03 [0,95 ; 1,13]	1,39 [0,61 ; 3,16];	3,06 [-4,55 ; 10,67];	0,535	
Race	Other	7	7	100.00	8	8	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	0,9999
	White	266	228	85.71	267	237	88.76	0,97 [0,9 ; 1,03]	0,76 [0,46 ; 1,27];	-3,05 [-8,71 ; 2,61];	0,302	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	154	85.08	193	168	87.05	0,98 [0,9 ; 1,06]	0,85 [0,47 ; 1,53];	-1,96 [-8,99 ; 5,06];	0,654	0,3601
	Yes	92	81	88.04	82	77	93.90	0,94 [0,85 ; 1,03]	0,48 [0,16 ; 1,44];	-5,86 [-14,27 ; 2,55];	0,201	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				interac tion p- value
		N	Events	Propor tion (%)	N	Events	Propor tion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	
Region	Eastern Europe	247	210	85.02	244	215	88.11	0,96 [0,9 ; 1,03]	0,77 [0,45 ; 1,29];	-3,09 [-9,12 ; 2,93];	0,355	0,9538
	USA and Western Europe	26	25	96.15	31	30	96.77	0,99 [0,9 ; 1,1]	0,83 [0,05 ; 14,01];	-0,62 [-10,28 ; 9,04];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Any Treatment Emergent AE

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

Tabelle 4-333: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	129	86.00	146	128	87.67	0.98 [0.9 ; 1.07]	0.86 [0.44 ; 1.7];	-1.67 [-9.37 ; 6.03];	0.733	0.612
	>= 38 years	123	98	79.67	129	110	85.27	0.93 [0.83 ; 1.05]	0.68 [0.35 ; 1.3];	-5.6 [-14.98 ; 3.78];	0.251	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	168	83.58	208	182	87.50	0.96 [0.88 ; 1.03]	0.73 [0.42 ; 1.27];	-3.92 [-10.73 ; 2.9];	0.265	0.7021
	>3.5	72	59	81.94	67	56	83.58	0.98 [0.84 ; 1.14]	0.89 [0.37 ; 2.15];	-1.64 [-14.19 ; 10.92];	0.826	
Gender	Female	167	146	87.43	180	157	87.22	1 [0.93 ; 1.09]	1.02 [0.54 ; 1.92];	0.2 [-6.8 ; 7.21];	1	0.22
	Male	106	81	76.42	95	81	85.26	0.9 [0.78 ; 1.03]	0.56 [0.27 ; 1.15];	-8.85 [-19.62 ; 1.93];	0.153	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	97	82.91	116	104	89.66	0.92 [0.83 ; 1.02]	0.56 [0.26 ; 1.21];	-6.75 [-15.54 ; 2.04];	0.182	0.299
	0	155	130	83.87	157	133	84.71	0.99 [0.9 ; 1.09]	0.94 [0.51 ; 1.73];	-0.84 [-8.92 ; 7.23];	0.877	
	NA	1	0	0.00	2	1	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	82	75.93	92	80	86.96	0.87 [0.76 ; 1]	0.47 [0.22 ; 1];	-11.03 [-21.63 ; -0.43];	0.07	0.1471
	>=3	42	39	92.86	58	51	87.93	1.06 [0.93 ; 1.2]	1.78 [0.43 ; 7.35];	4.93 [-6.52 ; 16.37];	0.513	
	2	123	106	86.18	125	107	85.60	1.01 [0.91 ; 1.11]	1.05 [0.51 ; 2.14];	0.58 [-8.09 ; 9.24];	1	
Race	Other	7	7	100.00	8	8	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	0.9999
	White	266	220	82.71	267	230	86.14	0.96 [0.89 ; 1.03]	0.77 [0.48 ; 1.23];	-3.44 [-9.59 ; 2.72];	0.285	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	148	81.77	193	163	84.46	0.97 [0.88 ; 1.06]	0.83 [0.48 ; 1.42];	-2.69 [-10.29 ; 4.91];	0.493	0.5054
	Yes	92	79	85.87	82	75	91.46	0.94 [0.84 ; 1.04]	0.57 [0.21 ; 1.5];	-5.59 [-14.93 ; 3.75];	0.342	
Region	Eastern Europe	247	202	81.78	244	208	85.25	0.96 [0.89 ; 1.04]	0.78 [0.48 ; 1.25];	-3.46 [-10.02 ; 3.09];	0.332	0.9617

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	25	96.15	31	30	96.77	0.99 [0.9 ; 1.1]	0.83 [0.05 ; 14.01];	-0.62 [-10.28 ; 9.04];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$;
 mo and m1 are logit models

Any Treatment Emergent AE

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

Tabelle 4-334: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	44	29.33	146	20	13.70	2,14 [1,33 ; 3,45]	2,62 [1,45 ; 4,71];	15,63 [6,46 ; 24,81];	0,001	0,1311
	>= 38 years	123	28	22.76	129	23	17.83	1,28 [0,78 ; 2,09]	1,36 [0,73 ; 2,52];	4,93 [-4,99 ; 14,86];	0,35	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	56	27.86	208	30	14.42	1,93 [1,3 ; 2,88]	2,29 [1,4 ; 3,76];	13,44 [5,61 ; 21,26];	0,001	0,1807
	>3.5	72	16	22.22	67	13	19.40	1,15 [0,6 ; 2,2]	1,19 [0,52 ; 2,7];	2,82 [-10,67 ; 16,31];	0,835	
Gender	Female	167	44	26.35	180	29	16.11	1,64 [1,08 ; 2,49]	1,86 [1,1 ; 3,15];	10,24 [1,66 ; 18,81];	0,025	0,8094
	Male	106	28	26.42	95	14	14.74	1,79 [1 ; 3,2]	2,08 [1,02 ; 4,24];	11,68 [0,67 ; 22,69];	0,055	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	37	31.62	116	17	14.66	2,16 [1,29 ; 3,61]	2,69 [1,41 ; 5,14];	16,97 [6,37 ; 27,57];	0,003	0,1642
	0	155	35	22.58	157	26	16.56	1,36 [0,86 ; 2,15]	1,47 [0,84 ; 2,58];	6,02 [-2,76 ; 14,8];	0,2	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	23	21.30	92	12	13.04	1,63 [0,86 ; 3,1]	1,8 [0,84 ; 3,86];	8,25 [-2,09 ; 18,6];	0,139	0,904
	>=3	42	16	38.10	58	12	20.69	1,84 [0,98 ; 3,47]	2,36 [0,97 ; 5,74];	17,41 [-0,6 ; 35,42];	0,072	
	2	123	33	26.83	125	19	15.20	1,77 [1,06 ; 2,93]	2,05 [1,09 ; 3,84];	11,63 [1,58 ; 21,68];	0,029	
Race	Other	7	1	14.29	8	3	37.50	0,38 [0,05 ; 2,88]	0,28 [0,02 ; 3,58];	-23,21 [-65,61 ; 19,18];	0,569	0,1054
	White	266	71	26.69	267	40	14.98	1,78 [1,26 ; 2,52]	2,07 [1,34 ; 3,18];	11,71 [4,89 ; 18,54];	0,001	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	46	25.41	193	29	15.03	1,69 [1,11 ; 2,57]	1,93 [1,15 ; 3,23];	10,39 [2,29 ; 18,49];	0,014	0,9877
	Yes	92	26	28.26	82	14	17.07	1,66 [0,93 ; 2,95]	1,91 [0,92 ; 3,98];	11,19 [-1,1 ; 23,48];	0,104	
Region	Eastern Europe	247	66	26.72	244	36	14.75	1,81 [1,26 ; 2,61]	2,11 [1,34 ; 3,31];	11,97 [4,88 ; 19,06];	0,001	0,2872

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	6	23.08	31	7	22.58	1,02 [0,39 ; 2,66]	1,03 [0,3 ; 3,56];	0,5 [-21,39 ; 22,38];		1

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 mo and m1 are logit models

Severe Treatment Emergent AE

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

Tabelle 4-335: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	43	28.67	146	20	13.70	2.09 [1.3 ; 3.38]	2.53 [1.4 ; 4.57];	14.97 [5.83 ; 24.1];	0.002	0.1517
	>= 38 years	123	28	22.76	129	23	17.83	1.28 [0.78 ; 2.09]	1.36 [0.73 ; 2.52];	4.93 [-4.99 ; 14.86];	0.35	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	55	27.36	208	30	14.42	1.9 [1.27 ; 2.83]	2.24 [1.36 ; 3.67];	12.94 [5.14 ; 20.74];	0.001	0.1979
	>3.5	72	16	22.22	67	13	19.40	1.15 [0.6 ; 2.2]	1.19 [0.52 ; 2.7];	2.82 [-10.67 ; 16.31];	0.835	
Gender	Female	167	43	25.75	180	29	16.11	1.6 [1.05 ; 2.44]	1.81 [1.07 ; 3.06];	9.64 [1.1 ; 18.17];	0.034	0.7566
	Male	106	28	26.42	95	14	14.74	1.79 [1 ; 3.2]	2.08 [1.02 ; 4.24];	11.68 [0.67 ; 22.69];	0.055	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	36	30.77	116	17	14.66	2.1 [1.25 ; 3.52]	2.59 [1.35 ; 4.94];	16.11 [5.56 ; 26.67];	0.005	0.1946
	0	155	35	22.58	157	26	16.56	1.36 [0.86 ; 2.15]	1.47 [0.84 ; 2.58];	6.02 [-2.76 ; 14.8];	0.2	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	23	21.30	92	12	13.04	1.63 [0.86 ; 3.1]	1.8 [0.84 ; 3.86];	8.25 [-2.09 ; 18.6];	0.139	0.9547
	>=3	42	15	35.71	58	12	20.69	1.73 [0.9 ; 3.3]	2.13 [0.87 ; 5.21];	15.02 [-2.83 ; 32.88];	0.113	
	2	123	33	26.83	125	19	15.20	1.77 [1.06 ; 2.93]	2.05 [1.09 ; 3.84];	11.63 [1.58 ; 21.68];	0.029	
Race	Other	7	1	14.29	8	3	37.50	0.38 [0.05 ; 2.88]	0.28 [0.02 ; 3.58];	-23.21 [-65.61 ; 19.18];	0.569	0.1089
	White	266	70	26.32	267	40	14.98	1.76 [1.24 ; 2.49]	2.03 [1.31 ; 3.12];	11.33 [4.53 ; 18.14];	0.001	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	46	25.41	193	29	15.03	1.69 [1.11 ; 2.57]	1.93 [1.15 ; 3.23];	10.39 [2.29 ; 18.49];	0.014	0.8938
	Yes	92	25	27.17	82	14	17.07	1.59 [0.89 ; 2.85]	1.81 [0.87 ; 3.78];	10.1 [-2.1 ; 22.31];	0.145	
Region	Eastern Europe	247	65	26.32	244	36	14.75	1.78 [1.24 ; 2.57]	2.06 [1.31 ; 3.25];	11.56 [4.49 ; 18.63];	0.002	0.3015

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	6	23.08	31	7	22.58	1.02 [0.39 ; 2.66]	1.03 [0.3 ; 3.56];	0.5 [-21.39 ; 22.38];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Severe Treatment Emergent AE

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

Tabelle 4-336: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	133	88.67	146	128	87.67	1,01 [0,93 ; 1,1]	1,1 [0,54 ; 2,23];	1 [-6,36 ; 8,36];	0,858	0,1153
	>= 38 years	123	96	78.05	129	113	87.60	0,89 [0,79 ; 1]	0,5 [0,26 ; 0,99];	-9,55 [-18,81 ; -0,28];	0,046	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	172	85.57	208	184	88.46	0,97 [0,9 ; 1,04]	0,77 [0,43 ; 1,38];	-2,89 [-9,4 ; 3,63];	0,462	0,7817
	>3.5	72	57	79.17	67	57	85.07	0,93 [0,8 ; 1,09]	0,67 [0,28 ; 1,61];	-5,91 [-18,59 ; 6,77];	0,387	
Gender	Female	167	146	87.43	180	159	88.33	0,99 [0,92 ; 1,07]	0,92 [0,48 ; 1,75];	-0,91 [-7,78 ; 5,97];	0,87	0,3449
	Male	106	83	78.30	95	82	86.32	0,91 [0,8 ; 1,03]	0,57 [0,27 ; 1,21];	-8,01 [-18,47 ; 2,44];	0,146	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	96	82.05	116	107	92.24	0,89 [0,81 ; 0,98]	0,38 [0,17 ; 0,88];	-10,19 [-18,68 ; -1,7];	0,03	0,045
	0	155	133	85.81	157	133	84.71	1,01 [0,92 ; 1,11]	1,09 [0,58 ; 2,04];	1,09 [-6,77 ; 8,96];	0,873	
	NA	1	0	0.00	2	1	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	82	75.93	92	81	88.04	0,86 [0,76 ; 0,98]	0,43 [0,2 ; 0,92];	-12,12 [-22,56 ; -1,68];	0,03	0,1145
	>=3	42	36	85.71	58	51	87.93	0,97 [0,83 ; 1,14]	0,82 [0,26 ; 2,66];	-2,22 [-15,72 ; 11,28];	0,771	
	2	123	111	90.24	125	109	87.20	1,03 [0,95 ; 1,13]	1,36 [0,61 ; 3];	3,04 [-4,82 ; 10,91];	0,548	
Race	Other	7	7	100.00	8	8	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	0,9999
	White	266	222	83.46	267	233	87.27	0,96 [0,89 ; 1,03]	0,74 [0,45 ; 1,19];	-3,81 [-9,8 ; 2,19];	0,223	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	150	82.87	193	164	84.97	0,98 [0,89 ; 1,07]	0,86 [0,49 ; 1,49];	-2,1 [-9,55 ; 5,35];	0,673	0,199
	Yes	92	79	85.87	82	77	93.90	0,91 [0,83 ; 1,01]	0,39 [0,13 ; 1,16];	-8,03 [-16,84 ; 0,77];	0,133	
Region	Eastern Europe	247	204	82.59	244	211	86.48	0,96 [0,89 ; 1,03]	0,74 [0,45 ; 1,21];	-3,88 [-10,27 ; 2,5];	0,262	0,9367

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	25	96.15	31	30	96.77	0,99 [0,9 ; 1,1]	0,83 [0,05 ; 14,01];	-0,62 [-10,28 ; 9,04];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Non-severe Treatment Emergent AE

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

Tabelle 4-337: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	20	13.33	146	7	4.79	2,78 [1,21 ; 6,38]	3,05 [1,25 ; 7,46];	8,54 [2,09 ; 14,99];	0,014	0,0618
	>= 38 years	123	11	8.94	129	12	9.30	0,96 [0,44 ; 2,1]	0,96 [0,41 ; 2,26];	-0,36 [-7,47 ; 6,75];	1	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	21	10.45	208	12	5.77	1,81 [0,92 ; 3,58]	1,91 [0,91 ; 3,98];	4,68 [-0,61 ; 9,96];	0,102	0,6202
	>3.5	72	10	13.89	67	7	10.45	1,33 [0,54 ; 3,29]	1,38 [0,49 ; 3,87];	3,44 [-7,4 ; 14,28];	0,61	
Gender	Female	167	21	12.57	180	11	6.11	2,06 [1,02 ; 4,14]	2,21 [1,03 ; 4,74];	6,46 [0,34 ; 12,59];	0,042	0,2906
	Male	106	10	9.43	95	8	8.42	1,12 [0,46 ; 2,72]	1,13 [0,43 ; 3];	1,01 [-6,87 ; 8,9];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	18	15.38	116	9	7.76	1,98 [0,93 ; 4,23]	2,16 [0,93 ; 5,03];	7,63 [-0,53 ; 15,78];	0,1	0,4393
	0	155	13	8.39	157	10	6.37	1,32 [0,6 ; 2,91]	1,35 [0,57 ; 3,17];	2,02 [-3,78 ; 7,82];	0,523	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	10	9.26	92	8	8.70	1,06 [0,44 ; 2,59]	1,07 [0,4 ; 2,84];	0,56 [-7,38 ; 8,5];	1	0,2676
	>=3	42	6	14.29	58	6	10.34	1,38 [0,48 ; 3,98]	1,44 [0,43 ; 4,84];	3,94 [-9,23 ; 17,11];	0,552	
	2	123	15	12.20	125	5	4.00	3,05 [1,14 ; 8,13]	3,33 [1,17 ; 9,48];	8,2 [1,47 ; 14,92];	0,02	
Race	Other	7	1	14.29	8	1	12.50	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39];	1	0,7918
	White	266	30	11.28	267	18	6.74	1,67 [0,96 ; 2,93]	1,76 [0,95 ; 3,24];	4,54 [-0,31 ; 9,38];	0,071	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	17	9.39	193	12	6.22	1,51 [0,74 ; 3,07]	1,56 [0,72 ; 3,37];	3,17 [-2,27 ; 8,62];	0,334	0,741
	Yes	92	14	15.22	82	7	8.54	1,78 [0,76 ; 4,2]	1,92 [0,74 ; 5,03];	6,68 [-2,83 ; 16,19];	0,244	
Region	Eastern Europe	247	25	10.12	244	17	6.97	1,45 [0,81 ; 2,62]	1,5 [0,79 ; 2,86];	3,15 [-1,78 ; 8,09];	0,259	0,2313

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	6	23.08	31	2	6.45	3,58 [0,79 ; 16,24]	4,35 [0,8 ; 23,78];	16,63 [-1,73 ; 34,98];	0,124	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Serious Treatment Emergent AE

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

Tabelle 4-338: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	19	12.67	146	7	4.79	2.64 [1.15 ; 6.1]	2.88 [1.17 ; 7.08];	7.87 [1.52 ; 14.22];	0.023	0.0776
	>= 38 years	123	11	8.94	129	12	9.30	0.96 [0.44 ; 2.1]	0.96 [0.41 ; 2.26];	-0.36 [-7.47 ; 6.75];	1	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	20	9.95	208	12	5.77	1.72 [0.87 ; 3.43]	1.8 [0.86 ; 3.8];	4.18 [-1.03 ; 9.39];	0.141	0.6813
	>3.5	72	10	13.89	67	7	10.45	1.33 [0.54 ; 3.29]	1.38 [0.49 ; 3.87];	3.44 [-7.4 ; 14.28];	0.61	
Gender	Female	167	20	11.98	180	11	6.11	1.96 [0.97 ; 3.97]	2.09 [0.97 ; 4.51];	5.86 [-0.18 ; 11.91];	0.061	0.3339
	Male	106	10	9.43	95	8	8.42	1.12 [0.46 ; 2.72]	1.13 [0.43 ; 3];	1.01 [-6.87 ; 8.9];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	17	14.53	116	9	7.76	1.87 [0.87 ; 4.03]	2.02 [0.86 ; 4.74];	6.77 [-1.26 ; 14.8];	0.144	0.5088
	0	155	13	8.39	157	10	6.37	1.32 [0.6 ; 2.91]	1.35 [0.57 ; 3.17];	2.02 [-3.78 ; 7.82];	0.523	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	9	8.33	92	8	8.70	0.96 [0.39 ; 2.38]	0.95 [0.35 ; 2.58];	-0.36 [-8.13 ; 7.4];	1	0.215
	>=3	42	6	14.29	58	6	10.34	1.38 [0.48 ; 3.98]	1.44 [0.43 ; 4.84];	3.94 [-9.23 ; 17.11];	0.552	
	2	123	15	12.20	125	5	4.00	3.05 [1.14 ; 8.13]	3.33 [1.17 ; 9.48];	8.2 [1.47 ; 14.92];	0.02	
Race	Other	7	1	14.29	8	1	12.50	1.14 [0.09 ; 15.08]	1.17 [0.06 ; 22.94];	1.79 [-32.81 ; 36.39];	1	0.8108
	White	266	29	10.90	267	18	6.74	1.62 [0.92 ; 2.84]	1.69 [0.92 ; 3.13];	4.16 [-0.64 ; 8.96];	0.095	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	17	9.39	193	12	6.22	1.51 [0.74 ; 3.07]	1.56 [0.72 ; 3.37];	3.17 [-2.27 ; 8.62];	0.334	0.8491
	Yes	92	13	14.13	82	7	8.54	1.66 [0.69 ; 3.95]	1.76 [0.67 ; 4.66];	5.59 [-3.75 ; 14.93];	0.342	
Region	Eastern Europe	247	24	9.72	244	17	6.97	1.39 [0.77 ; 2.53]	1.44 [0.75 ; 2.75];	2.75 [-2.13 ; 7.63];	0.328	0.2118

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	6	23.08	31	2	6.45	3.58 [0.79 ; 16.24]	4.35 [0.8 ; 23.78];	16.63 [-1.73 ; 34.98];	0.124	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Serious Treatment Emergent AE

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

Tabelle 4-339: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	11	7.33	146	1	0.68	10,71 [1,4 ; 81,88]	11,47 [1,46 ; 90,06];	6,65 [2,27 ; 11,03];	0,005	0,7929
	>= 38 years	123	7	5.69	129	1	0.78	7,34 [0,92 ; 58,8]	7,72 [0,94 ; 63,73];	4,92 [0,55 ; 9,28];	0,032	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	13	6.47	208	2	0.96	6,73 [1,54 ; 29,43]	7,12 [1,59 ; 31,98];	5,51 [1,86 ; 9,16];	0,003	0,2887
	>3.5	72	5	6.94	67	0	0.00	10,25 [0,58 ; 181,83]	11 [0,6 ; 202,87];	6,8 [0,41 ; 13,19];	0,029	
Gender	Female	167	12	7.19	180	2	1.11	6,47 [1,47 ; 28,47]	6,89 [1,52 ; 31,26];	6,07 [1,87 ; 10,28];	0,005	0,2548
	Male	106	6	5.66	95	0	0.00	11,66 [0,67 ; 204,32]	12,35 [0,69 ; 222,29];	5,55 [0,8 ; 10,3];	0,03	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	6	5.13	116	0	0.00	12,89 [0,73 ; 226,22]	13,58 [0,76 ; 243,95];	5,08 [0,8 ; 9,36];	0,029	0,2259
	0	155	12	7.74	157	2	1.27	6,08 [1,38 ; 26,71]	6,5 [1,43 ; 29,56];	6,47 [1,91 ; 11,03];	0,006	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	8	7.41	92	1	1.09	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>=3	42	3	7.14	58	1	1.72	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	2	123	7	5.69	125	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Race	Other	7	1	14.29	8	0	0.00	3,38 [0,16 ; 71,67]	3,92 [0,14 ; 112,9];	13,19 [-17,72 ; 44,11];	0,467	0,6088
	White	266	17	6.39	267	2	0.75	8,53 [1,99 ; 36,57]	9,05 [2,07 ; 39,55];	5,64 [2,53 ; 8,76];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	10	5.52	193	0	0.00	22,38 [1,32 ; 379,25]	23,69 [1,38 ; 407,36];	5,51 [2,05 ; 8,97];	0,001	0,069
	Yes	92	8	8.70	82	2	2.44	3,57 [0,78 ; 16,31]	3,81 [0,79 ; 18,48];	6,26 [-0,4 ; 12,91];	0,105	
Region	Eastern Europe	247	14	5.67	244	2	0.82	6,91 [1,59 ; 30,1]	7,27 [1,63 ; 32,34];	4,85 [1,75 ; 7,95];	0,004	0,2736

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	4	15.38	31	0	0.00	10,67 [0,6 ; 189,36]	12,6 [0,65 ; 245,94];	15,1 [0,4 ; 29,8];	0,035	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Treatment Emergent AE leading to permanent study drug interruption

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

Tabelle 4-340: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	56	37.33	146	32	21.92	1,7 [1,18 ; 2,47]	2,12 [1,27 ; 3,55];	15,42 [5,17 ; 25,66];	0,005	0,6242
	>= 38 years	123	24	19.51	129	16	12.40	1,57 [0,88 ; 2,82]	1,71 [0,86 ; 3,41];	7,11 [-1,91 ; 16,13];	0,167	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	61	30.35	208	40	19.23	1,58 [1,11 ; 2,24]	1,83 [1,16 ; 2,89];	11,12 [2,81 ; 19,43];	0,011	0,4728
	>3.5	72	19	26.39	67	8	11.94	2,21 [1,04 ; 4,71]	2,64 [1,07 ; 6,54];	14,45 [1,65 ; 27,25];	0,034	
Gender	Female	167	50	29.94	180	32	17.78	1,68 [1,14 ; 2,49]	1,98 [1,19 ; 3,28];	12,16 [3,25 ; 21,08];	0,008	0,9743
	Male	106	30	28.30	95	16	16.84	1,68 [0,98 ; 2,88]	1,95 [0,98 ; 3,86];	11,46 [0,05 ; 22,87];	0,065	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	32	27.35	116	21	18.10	1,51 [0,93 ; 2,46]	1,7 [0,91 ; 3,18];	9,25 [-1,45 ; 19,94];	0,118	0,5019
	0	155	48	30.97	157	26	16.56	1,87 [1,23 ; 2,85]	2,26 [1,32 ; 3,88];	14,41 [5,09 ; 23,72];	0,003	
	NA	1	0	0.00	2	1	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	25	23.15	92	14	15.22	1,52 [0,84 ; 2,75]	1,68 [0,81 ; 3,46];	7,93 [-2,89 ; 18,75];	0,21	0,4026
	>=3	42	20	47.62	58	12	20.69	2,3 [1,27 ; 4,17]	3,48 [1,45 ; 8,38];	26,93 [8,58 ; 45,28];	0,005	
	2	123	35	28.46	125	22	17.60	1,62 [1,01 ; 2,59]	1,86 [1,02 ; 3,41];	10,86 [0,46 ; 21,25];	0,05	
Race	Other	7	1	14.29	8	1	12.50	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39];	1	0,7318
	White	266	79	29.70	267	47	17.60	1,69 [1,23 ; 2,32]	1,98 [1,31 ; 2,98];	12,1 [4,95 ; 19,24];	0,001	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	52	28.73	193	30	15.54	1,85 [1,24 ; 2,76]	2,19 [1,32 ; 3,63];	13,19 [4,84 ; 21,53];	0,003	0,4322
	Yes	92	28	30.43	82	18	21.95	1,39 [0,83 ; 2,31]	1,56 [0,78 ; 3,09];	8,48 [-4,5 ; 21,47];	0,231	
Region	Eastern Europe	247	78	31.58	244	43	17.62	1,79 [1,29 ; 2,49]	2,16 [1,41 ; 3,3];	13,96 [6,44 ; 21,47];	0	0,0628

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	2	7.69	31	5	16.13	0,48 [0,1 ; 2,26]	0,43 [0,08 ; 2,45];	-8,44 [-24,95 ; 8,07];	0,436	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$;
 mo and m1 are logit models

ANY - Cytopenias

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

Tabelle 4-341: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	26	17.33	146	5	3.42	5,06 [2 ; 12,82]	5,91 [2,2 ; 15,87];	13,91 [7,17 ; 20,65];	0	0,9113
	>= 38 years	123	14	11.38	129	3	2.33	4,89 [1,44 ; 16,62]	5,39 [1,51 ; 19,27];	9,06 [2,87 ; 15,24];	0,005	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	32	15.92	208	6	2.88	5,52 [2,36 ; 12,91]	6,37 [2,6 ; 15,61];	13,04 [7,49 ; 18,58];	0	0,6358
	>3.5	72	8	11.11	67	2	2.99	3,72 [0,82 ; 16,91]	4,06 [0,83 ; 19,87];	8,13 [-0,2 ; 16,45];	0,099	
Gender	Female	167	27	16.17	180	8	4.44	3,64 [1,7 ; 7,78]	4,15 [1,83 ; 9,41];	11,72 [5,38 ; 18,07];	0	0,0293
	Male	106	13	12.26	95	0	0.00	24,22 [1,46 ; 402,04]	27,58 [1,62 ; 470,61];	12,1 [5,64 ; 18,55];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	16	13.68	116	3	2.59	5,29 [1,58 ; 17,66]	5,97 [1,69 ; 21,08];	11,09 [4,23 ; 17,95];	0,003	0,9328
	0	155	24	15.48	157	5	3.18	4,86 [1,9 ; 12,42]	5,57 [2,07 ; 15,01];	12,3 [5,98 ; 18,62];	0	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	13	12.04	92	3	3.26	3,69 [1,09 ; 12,56]	4,06 [1,12 ; 14,72];	8,78 [1,65 ; 15,91];	0,034	0,4058
	>=3	42	10	23.81	58	1	1.72	13,81 [1,84 ; 103,78]	17,81 [2,18 ; 145,57];	22,09 [8,78 ; 35,39];	0,001	
	2	123	17	13.82	125	4	3.20	4,32 [1,5 ; 12,47]	4,85 [1,58 ; 14,87];	10,62 [3,79 ; 17,46];	0,003	
Race	Other	7	0	0.00	8	1	12.50	0,38 [0,02 ; 7,96]	0,33 [0,01 ; 9,57];	-10,42 [-39,98 ; 19,15];	0,477	0,0537
	White	266	40	15.04	267	7	2.62	5,74 [2,62 ; 12,57]	6,57 [2,89 ; 14,96];	12,42 [7,71 ; 17,12];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	26	14.36	193	6	3.11	4,62 [1,95 ; 10,97]	5,23 [2,1 ; 13,03];	11,26 [5,59 ; 16,92];	0	0,7207
	Yes	92	14	15.22	82	2	2.44	6,24 [1,46 ; 26,63]	7,18 [1,58 ; 32,63];	12,78 [4,71 ; 20,84];	0,003	
Region	Eastern Europe	247	39	15.79	244	7	2.87	5,5 [2,51 ; 12,06]	6,35 [2,78 ; 14,5];	12,92 [7,91 ; 17,93];	0	0,2848

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	1	3.85	31	1	3.23	1,19 [0,08 ; 18,14]	1,2 [0,07 ; 20,18];	0,62 [-9,04 ; 10,28];		1

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SEVERE - Cytopenias

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

Tabelle 4-342: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	34	22.67	146	28	19.18	1,18 [0,76 ; 1,84]	1,24 [0,7 ; 2,17];	3,49 [-5,77 ; 12,74];	0,478	0,3303
	>= 38 years	123	12	9.76	129	16	12.40	0,79 [0,39 ; 1,59]	0,76 [0,35 ; 1,69];	-2,65 [-10,38 ; 5,09];	0,552	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	34	16.92	208	36	17.31	0,98 [0,64 ; 1,5]	0,97 [0,58 ; 1,63];	-0,39 [-7,69 ; 6,91];	1	0,453
	>3.5	72	12	16.67	67	8	11.94	1,4 [0,61 ; 3,2]	1,48 [0,56 ; 3,87];	4,73 [-6,87 ; 16,32];	0,476	
Gender	Female	167	27	16.17	180	28	15.56	1,04 [0,64 ; 1,69]	1,05 [0,59 ; 1,86];	0,61 [-7,08 ; 8,31];	0,884	0,9505
	Male	106	19	17.92	95	16	16.84	1,06 [0,58 ; 1,95]	1,08 [0,52 ; 2,24];	1,08 [-9,4 ; 11,57];	0,855	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	16	13.68	116	19	16.38	0,83 [0,45 ; 1,54]	0,81 [0,39 ; 1,66];	-2,7 [-11,88 ; 6,47];	0,587	0,2943
	0	155	30	19.35	157	24	15.29	1,27 [0,78 ; 2,06]	1,33 [0,74 ; 2,4];	4,07 [-4,32 ; 12,46];	0,372	
	NA	1	0	0.00	2	1	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	13	12.04	92	12	13.04	0,92 [0,44 ; 1,92]	0,91 [0,39 ; 2,11];	-1,01 [-10,23 ; 8,21];	0,834	0,8621
	>=3	42	10	23.81	58	12	20.69	1,15 [0,55 ; 2,41]	1,2 [0,46 ; 3,11];	3,12 [-13,45 ; 19,69];	0,808	
	2	123	23	18.70	125	20	16.00	1,17 [0,68 ; 2,02]	1,21 [0,62 ; 2,33];	2,7 [-6,72 ; 12,12];	0,617	
Race	Other	7	1	14.29	8	1	12.50	1,14 [0,09 ; 15,08]	1,17 [0,06 ; 22,94];	1,79 [-32,81 ; 36,39];	1	0,9506
	White	266	45	16.92	267	43	16.10	1,05 [0,72 ; 1,54]	1,06 [0,67 ; 1,68];	0,81 [-5,49 ; 7,12];	0,816	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	31	17.13	193	26	13.47	1,27 [0,79 ; 2,05]	1,33 [0,75 ; 2,34];	3,66 [-3,65 ; 10,96];	0,388	0,1779
	Yes	92	15	16.30	82	18	21.95	0,74 [0,4 ; 1,38]	0,69 [0,32 ; 1,48];	-5,65 [-17,36 ; 6,07];	0,439	
Region	Eastern Europe	247	45	18.22	244	39	15.98	1,14 [0,77 ; 1,68]	1,17 [0,73 ; 1,88];	2,24 [-4,42 ; 8,89];	0,55	0,0902

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	1	3.85	31	5	16.13	0,24 [0,03 ; 1,91]	0,21 [0,02 ; 1,91];	-12,28 [-27,19 ; 2,63];	0,205	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

NON SEVERE - Cytopenias

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

Tabelle 4-343: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-344: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	15	10.00	146	16	10.96	0,91 [0,47 ; 1,78]	0,9 [0,43 ; 1,9];	-0,96 [-7,94 ; 6,02];	0,851	0,4159
	>= 38 years	123	11	8.94	129	8	6.20	1,44 [0,6 ; 3,46]	1,49 [0,58 ; 3,83];	2,74 [-3,8 ; 9,28];	0,478	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	20	9.95	208	16	7.69	1,29 [0,69 ; 2,42]	1,33 [0,67 ; 2,64];	2,26 [-3,24 ; 7,76];	0,486	0,3054
	>3.5	72	6	8.33	67	8	11.94	0,7 [0,26 ; 1,91]	0,67 [0,22 ; 2,05];	-3,61 [-13,66 ; 6,44];	0,577	
Gender	Female	167	14	8.38	180	14	7.78	1,08 [0,53 ; 2,19]	1,08 [0,5 ; 2,35];	0,61 [-5,14 ; 6,35];	0,846	0,9998
	Male	106	12	11.32	95	10	10.53	1,08 [0,49 ; 2,37]	1,09 [0,45 ; 2,64];	0,79 [-7,83 ; 9,42];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	11	9.40	116	12	10.34	0,91 [0,42 ; 1,98]	0,9 [0,38 ; 2,13];	-0,94 [-8,6 ; 6,72];	0,83	0,5417
	0	155	15	9.68	157	12	7.64	1,27 [0,61 ; 2,62]	1,29 [0,59 ; 2,86];	2,03 [-4,21 ; 8,27];	0,552	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	10	9.26	92	4	4.35	2,13 [0,69 ; 6,56]	2,24 [0,68 ; 7,41];	4,91 [-1,96 ; 11,79];	0,266	0,2785
	>=3	42	4	9.52	58	9	15.52	0,61 [0,2 ; 1,86]	0,57 [0,16 ; 2];	-5,99 [-18,86 ; 6,88];	0,549	
	2	123	12	9.76	125	11	8.80	1,11 [0,51 ; 2,42]	1,12 [0,47 ; 2,64];	0,96 [-6,27 ; 8,18];	0,83	
Race	Other	7	0	0.00	8	0	0.00	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17];	1	1
	White	266	26	9.77	267	24	8.99	1,09 [0,64 ; 1,84]	1,1 [0,61 ; 1,96];	0,79 [-4,16 ; 5,74];	0,769	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	17	9.39	193	16	8.29	1,13 [0,59 ; 2,17]	1,15 [0,56 ; 2,34];	1,1 [-4,66 ; 6,86];	0,719	0,8313
	Yes	92	9	9.78	82	8	9.76	1 [0,41 ; 2,48]	1 [0,37 ; 2,73];	0,03 [-8,81 ; 8,86];	1	
Region	Eastern Europe	247	25	10.12	244	24	9.84	1,03 [0,6 ; 1,75]	1,03 [0,57 ; 1,86];	0,29 [-5,02 ; 5,59];	1	0,2159

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	1	3.85	31	0	0.00	3,56 [0,15 ; 83,75]	3,71 [0,14 ; 94,9];	3,99 [-5,66 ; 13,64];	0,214	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$;
 mo and m1 are logit models

ANY - Hepatic Dysfunction

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

Tabelle 4-345: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	3	2.00	146	6	4.11	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>= 38 years	123	5	4.07	129	2	1.55	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	6	2.99	208	5	2.40	1,24 [0,39 ; 4]	1,25 [0,38 ; 4,16];	0,58 [-2,56 ; 3,72];	0,768	0,5158
	>3.5	72	2	2.78	67	3	4.48	0,62 [0,11 ; 3,6]	0,61 [0,1 ; 3,77];	-1,7 [-7,94 ; 4,54];	0,672	
Gender	Female	167	3	1.80	180	5	2.78	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Male	106	5	4.72	95	3	3.16	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	4	3.42	116	4	3.45	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	0	155	4	2.58	157	4	2.55	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	2	1.85	92	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>=3	42	1	2.38	58	4	6.90	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	2	123	5	4.07	125	4	3.20	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Race	Other	7	0	0.00	8	0	0.00	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17];	1	1
	White	266	8	3.01	267	8	3.00	1 [0,38 ; 2,64]	1 [0,37 ; 2,72];	0,01 [-2,89 ; 2,91];	1	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	5	2.76	193	4	2.07	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Yes	92	3	3.26	82	4	4.88	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Region	Eastern Europe	247	8	3.24	244	8	3.28	0,99 [0,38 ; 2,59]	0,99 [0,36 ; 2,67];	-0,04 [-3,18 ; 3,1];	1	1

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	0	0.00	31	0	0.00	1,19 [0,02 ; 57,76]	1,19 [0,02 ; 61,97];	0,29 [-6,37 ; 6,95];		1

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SEVERE - Hepatic Dysfunction

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

Tabelle 4-346: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	14	9.33	146	16	10.96	0,85 [0,43 ; 1,68]	0,84 [0,39 ; 1,78];	-1,63 [-8,51 ; 5,26];	0,702	0,3508
	>= 38 years	123	11	8.94	129	8	6.20	1,44 [0,6 ; 3,46]	1,49 [0,58 ; 3,83];	2,74 [-3,8 ; 9,28];	0,478	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	20	9.95	208	16	7.69	1,29 [0,69 ; 2,42]	1,33 [0,67 ; 2,64];	2,26 [-3,24 ; 7,76];	0,486	0,1993
	>3.5	72	5	6.94	67	8	11.94	0,58 [0,2 ; 1,69]	0,55 [0,17 ; 1,77];	-5 [-14,73 ; 4,74];	0,388	
Gender	Female	167	14	8.38	180	14	7.78	1,08 [0,53 ; 2,19]	1,08 [0,5 ; 2,35];	0,61 [-5,14 ; 6,35];	0,846	0,8725
	Male	106	11	10.38	95	10	10.53	0,99 [0,44 ; 2,22]	0,98 [0,4 ; 2,43];	-0,15 [-8,62 ; 8,32];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	10	8.55	116	12	10.34	0,83 [0,37 ; 1,84]	0,81 [0,34 ; 1,96];	-1,8 [-9,31 ; 5,71];	0,661	0,4373
	0	155	15	9.68	157	12	7.64	1,27 [0,61 ; 2,62]	1,29 [0,59 ; 2,86];	2,03 [-4,21 ; 8,27];	0,552	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	9	8.33	92	4	4.35	1,92 [0,61 ; 6,02]	2 [0,6 ; 6,72];	3,99 [-2,69 ; 10,66];	0,389	0,3515
	>=3	42	4	9.52	58	9	15.52	0,61 [0,2 ; 1,86]	0,57 [0,16 ; 2];	-5,99 [-18,86 ; 6,88];	0,549	
	2	123	12	9.76	125	11	8.80	1,11 [0,51 ; 2,42]	1,12 [0,47 ; 2,64];	0,96 [-6,27 ; 8,18];	0,83	
Race	Other	7	0	0.00	8	0	0.00	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17];	1	1
	White	266	25	9.40	267	24	8.99	1,05 [0,61 ; 1,78]	1,05 [0,58 ; 1,89];	0,41 [-4,5 ; 5,32];	0,882	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	16	8.84	193	16	8.29	1,07 [0,55 ; 2,07]	1,07 [0,52 ; 2,21];	0,55 [-5,13 ; 6,23];	0,856	0,9152
	Yes	92	9	9.78	82	8	9.76	1 [0,41 ; 2,48]	1 [0,37 ; 2,73];	0,03 [-8,81 ; 8,86];	1	
Region	Eastern Europe	247	24	9.72	244	24	9.84	0,99 [0,58 ; 1,69]	0,99 [0,54 ; 1,79];	-0,12 [-5,37 ; 5,13];	1	0,2089

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	1	3.85	31	0	0.00	3,56 [0,15 ; 83,75]	3,71 [0,14 ; 94,9];	3,99 [-5,66 ; 13,64];	0,214	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

NON SEVERE - Hepatic Dysfunction

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

Tabelle 4-347: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-348: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-349: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-350: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-351: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-352: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	77	51.33	146	18	12.33	4,16 [2,63 ; 6,59]	7,5 [4,17 ; 13,51];	39 [29,39 ; 48,62];	0	0,2964
	>= 38 years	123	42	34.15	129	13	10.08	3,39 [1,91 ; 6]	4,63 [2,34 ; 9,17];	24,07 [14,21 ; 33,93];	0	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	93	46.27	208	23	11.06	4,18 [2,77 ; 6,33]	6,93 [4,14 ; 11,59];	35,21 [27,11 ; 43,32];	0	0,3371
	>3.5	72	26	36.11	67	8	11.94	3,02 [1,47 ; 6,21]	4,17 [1,73 ; 10,06];	24,17 [10,63 ; 37,71];	0,001	
Gender	Female	167	72	43.11	180	23	12.78	3,37 [2,22 ; 5,13]	5,17 [3,03 ; 8,83];	30,34 [21,38 ; 39,29];	0	0,2933
	Male	106	47	44.34	95	8	8.42	5,27 [2,62 ; 10,57]	8,66 [3,82 ; 19,66];	35,92 [24,94 ; 46,9];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	50	42.74	116	12	10.34	4,13 [2,32 ; 7,34]	6,47 [3,21 ; 13,04];	32,39 [21,85 ; 42,93];	0	0,8214
	0	155	69	44.52	157	19	12.10	3,68 [2,33 ; 5,81]	5,83 [3,28 ; 10,35];	32,41 [23,07 ; 41,75];	0	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	44	40.74	92	8	8.70	4,69 [2,33 ; 9,44]	7,22 [3,18 ; 16,4];	32,05 [21,14 ; 42,95];	0	0,7878
	>=3	42	23	54.76	58	8	13.79	3,97 [1,97 ; 7,99]	7,57 [2,89 ; 19,81];	40,97 [23,49 ; 58,44];	0	
	2	123	52	42.28	125	15	12.00	3,52 [2,1 ; 5,91]	5,37 [2,81 ; 10,26];	30,28 [19,85 ; 40,7];	0	
Race	Other	7	4	57.14	8	0	0.00	10,12 [0,64 ; 160,32]	21,86 [0,91 ; 523,42];	50,69 [13,2 ; 88,19];	0,077	0,1158
	White	266	115	43.23	267	31	11.61	3,72 [2,6 ; 5,33]	5,8 [3,71 ; 9,06];	31,62 [24,54 ; 38,71];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	73	40.33	193	24	12.44	3,24 [2,14 ; 4,91]	4,76 [2,83 ; 8,01];	27,9 [19,37 ; 36,43];	0	0,1076
	Yes	92	46	50.00	82	7	8.54	5,86 [2,8 ; 12,24]	10,71 [4,46 ; 25,72];	41,46 [29,59 ; 53,34];	0	
Region	Eastern Europe	247	105	42.51	244	27	11.07	3,84 [2,62 ; 5,64]	5,94 [3,7 ; 9,54];	31,44 [24,13 ; 38,76];	0	0,6873

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	14	53.85	31	4	12.90	4,17 [1,56 ; 11,13]	7,88 [2,14 ; 28,98];	40,94 [18,44 ; 63,45];	0,001	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

ANY - Infusion Related Reaction

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

Tabelle 4-353: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-354: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	77	51.33	146	18	12.33	4,16 [2,63 ; 6,59]	7,5 [4,17 ; 13,51];	39 [29,39 ; 48,62];	0	0,2964
	>= 38 years	123	42	34.15	129	13	10.08	3,39 [1,91 ; 6]	4,63 [2,34 ; 9,17];	24,07 [14,21 ; 33,93];	0	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	93	46.27	208	23	11.06	4,18 [2,77 ; 6,33]	6,93 [4,14 ; 11,59];	35,21 [27,11 ; 43,32];	0	0,3371
	>3.5	72	26	36.11	67	8	11.94	3,02 [1,47 ; 6,21]	4,17 [1,73 ; 10,06];	24,17 [10,63 ; 37,71];	0,001	
Gender	Female	167	72	43.11	180	23	12.78	3,37 [2,22 ; 5,13]	5,17 [3,03 ; 8,83];	30,34 [21,38 ; 39,29];	0	0,2933
	Male	106	47	44.34	95	8	8.42	5,27 [2,62 ; 10,57]	8,66 [3,82 ; 19,66];	35,92 [24,94 ; 46,9];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	50	42.74	116	12	10.34	4,13 [2,32 ; 7,34]	6,47 [3,21 ; 13,04];	32,39 [21,85 ; 42,93];	0	0,8214
	0	155	69	44.52	157	19	12.10	3,68 [2,33 ; 5,81]	5,83 [3,28 ; 10,35];	32,41 [23,07 ; 41,75];	0	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	44	40.74	92	8	8.70	4,69 [2,33 ; 9,44]	7,22 [3,18 ; 16,4];	32,05 [21,14 ; 42,95];	0	0,7878
	>=3	42	23	54.76	58	8	13.79	3,97 [1,97 ; 7,99]	7,57 [2,89 ; 19,81];	40,97 [23,49 ; 58,44];	0	
	2	123	52	42.28	125	15	12.00	3,52 [2,1 ; 5,91]	5,37 [2,81 ; 10,26];	30,28 [19,85 ; 40,7];	0	
Race	Other	7	4	57.14	8	0	0.00	10,12 [0,64 ; 160,32]	21,86 [0,91 ; 523,42];	50,69 [13,2 ; 88,19];	0,077	0,1158
	White	266	115	43.23	267	31	11.61	3,72 [2,6 ; 5,33]	5,8 [3,71 ; 9,06];	31,62 [24,54 ; 38,71];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	73	40.33	193	24	12.44	3,24 [2,14 ; 4,91]	4,76 [2,83 ; 8,01];	27,9 [19,37 ; 36,43];	0	0,1076
	Yes	92	46	50.00	82	7	8.54	5,86 [2,8 ; 12,24]	10,71 [4,46 ; 25,72];	41,46 [29,59 ; 53,34];	0	
Region	Eastern Europe	247	105	42.51	244	27	11.07	3,84 [2,62 ; 5,64]	5,94 [3,7 ; 9,54];	31,44 [24,13 ; 38,76];	0	0,6873

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	14	53.85	31	4	12.90	4,17 [1,56 ; 11,13]	7,88 [2,14 ; 28,98];	40,94 [18,44 ; 63,45];	0,001	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

NON SEVERE - Infusion Related Reaction

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

Tabelle 4-355: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-356: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-357: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-358: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-359: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)
Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-360: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	12	8.00	146	3	2.05	3,89 [1,12 ; 13,51]	4,14 [1,14 ; 15,01];	5,95 [1,03 ; 10,86];	0,031	0,1903
	>= 38 years	123	3	2.44	129	3	2.33	1,05 [0,22 ; 5,1]	1,05 [0,21 ; 5,3];	0,11 [-3,65 ; 3,88];	1	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	10	4.98	208	2	0.96	5,17 [1,15 ; 23,32]	5,39 [1,17 ; 24,93];	4,01 [0,73 ; 7,3];	0,019	0,1325
	>3.5	72	5	6.94	67	4	5.97	1,16 [0,33 ; 4,15]	1,18 [0,3 ; 4,58];	0,97 [-7,19 ; 9,14];	1	
Gender	Female	167	11	6.59	180	5	2.78	2,37 [0,84 ; 6,68]	2,47 [0,84 ; 7,26];	3,81 [-0,65 ; 8,27];	0,124	0,7434
	Male	106	4	3.77	95	1	1.05	3,58 [0,41 ; 31,52]	3,69 [0,4 ; 33,57];	2,72 [-1,45 ; 6,89];	0,373	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	9	7.69	116	2	1.72	4,46 [0,99 ; 20,21]	4,75 [1 ; 22,48];	5,97 [0,59 ; 11,35];	0,059	0,262
	0	155	6	3.87	157	4	2.55	1,52 [0,44 ; 5,28]	1,54 [0,43 ; 5,57];	1,32 [-2,59 ; 5,23];	0,54	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	4	3.70	92	3	3.26	1,14 [0,26 ; 4,94]	1,14 [0,25 ; 5,24];	0,44 [-4,64 ; 5,53];	1	0,4143
	>=3	42	2	4.76	58	1	1.72	2,76 [0,26 ; 29,47]	2,85 [0,25 ; 32,51];	3,04 [-4,22 ; 10,3];	0,571	
	2	123	9	7.32	125	2	1.60	4,57 [1,01 ; 20,74]	4,86 [1,03 ; 22,95];	5,72 [0,62 ; 10,82];	0,033	
Race	Other	7	0	0.00	8	0	0.00	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17];	1	0,9999
	White	266	15	5.64	267	6	2.25	2,51 [0,99 ; 6,37]	2,6 [0,99 ; 6,81];	3,39 [0,1 ; 6,69];	0,048	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	10	5.52	193	4	2.07	2,67 [0,85 ; 8,35]	2,76 [0,85 ; 8,97];	3,45 [-0,44 ; 7,34];	0,103	0,8604
	Yes	92	5	5.43	82	2	2.44	2,23 [0,44 ; 11,18]	2,3 [0,43 ; 12,18];	3 [-2,71 ; 8,71];	0,449	
Region	Eastern Europe	247	14	5.67	244	6	2.46	2,3 [0,9 ; 5,9]	2,38 [0,9 ; 6,31];	3,21 [-0,27 ; 6,69];	0,108	0,3703

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	1	3.85	31	0	0.00	3,56 [0,15 ; 83,75]	3,71 [0,14 ; 94,9];	3,99 [-5,66 ; 13,64];	0,214	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

ANY - Serious Infections

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

Tabelle 4-361: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	10	6.67	146	1	0.68	9,73 [1,26 ; 75,08]	10,36 [1,31 ; 81,97];	5,98 [1,77 ; 10,19];	0,01	0,0647
	>= 38 years	123	3	2.44	129	3	2.33	1,05 [0,22 ; 5,1]	1,05 [0,21 ; 5,3];	0,11 [-3,65 ; 3,88];	1	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	10	4.98	208	1	0.48	10,35 [1,34 ; 80,1]	10,84 [1,37 ; 85,46];	4,49 [1,34 ; 7,64];	0,005	0,0475
	>3.5	72	3	4.17	67	3	4.48	0,93 [0,19 ; 4,45]	0,93 [0,18 ; 4,76];	-0,31 [-7,08 ; 6,46];	1	
Gender	Female	167	11	6.59	180	4	2.22	2,96 [0,96 ; 9,13]	3,1 [0,97 ; 9,94];	4,36 [0,03 ; 8,7];	0,063	0,3266
	Male	106	2	1.89	95	0	0.00	4,49 [0,22 ; 92,28]	4,57 [0,22 ; 96,39];	1,82 [-1,39 ; 5,02];	0,499	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	9	7.69	116	1	0.86	8,92 [1,15 ; 69,31]	9,58 [1,19 ; 76,91];	6,83 [1,72 ; 11,94];	0,019	0,1105
	0	155	4	2.58	157	3	1.91	1,35 [0,31 ; 5,94]	1,36 [0,3 ; 6,18];	0,67 [-2,62 ; 3,96];	0,722	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	3	2.78	92	1	1.09	2,56 [0,27 ; 24,15]	2,6 [0,27 ; 25,43];	1,69 [-2,06 ; 5,45];	0,626	0,7236
	>=3	42	1	2.38	58	1	1.72	1,38 [0,09 ; 21,46]	1,39 [0,08 ; 22,88];	0,66 [-5,04 ; 6,36];	1	
	2	123	9	7.32	125	2	1.60	4,57 [1,01 ; 20,74]	4,86 [1,03 ; 22,95];	5,72 [0,62 ; 10,82];	0,033	
Race	Other	7	0	0.00	8	0	0.00	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17];	1	0,9999
	White	266	13	4.89	267	4	1.50	3,26 [1,08 ; 9,88]	3,38 [1,09 ; 10,5];	3,39 [0,42 ; 6,36];	0,028	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	9	4.97	193	2	1.04	4,8 [1,05 ; 21,91]	5 [1,06 ; 23,45];	3,94 [0,46 ; 7,41];	0,031	0,3942
	Yes	92	4	4.35	82	2	2.44	1,78 [0,34 ; 9,48]	1,82 [0,32 ; 10,2];	1,91 [-3,43 ; 7,25];	0,685	
Region	Eastern Europe	247	12	4.86	244	4	1.64	2,96 [0,97 ; 9,06]	3,06 [0,97 ; 9,64];	3,22 [0,1 ; 6,34];	0,072	0,421

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	1	3.85	31	0	0.00	3,56 [0,15 ; 83,75]	3,71 [0,14 ; 94,9];	3,99 [-5,66 ; 13,64];	0,214	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SEVERE - Serious Infections

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

Tabelle 4-362: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-363: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	150	12	8.00	146	3	2.05	3,89 [1,12 ; 13,51]	4,14 [1,14 ; 15,01];	5,95 [1,03 ; 10,86];	0,031	0,1903
	>= 38 years	123	3	2.44	129	3	2.33	1,05 [0,22 ; 5,1]	1,05 [0,21 ; 5,3];	0,11 [-3,65 ; 3,88];	1	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	201	10	4.98	208	2	0.96	5,17 [1,15 ; 23,32]	5,39 [1,17 ; 24,93];	4,01 [0,73 ; 7,3];	0,019	0,1325
	>3.5	72	5	6.94	67	4	5.97	1,16 [0,33 ; 4,15]	1,18 [0,3 ; 4,58];	0,97 [-7,19 ; 9,14];	1	
Gender	Female	167	11	6.59	180	5	2.78	2,37 [0,84 ; 6,68]	2,47 [0,84 ; 7,26];	3,81 [-0,65 ; 8,27];	0,124	0,7434
	Male	106	4	3.77	95	1	1.05	3,58 [0,41 ; 31,52]	3,69 [0,4 ; 33,57];	2,72 [-1,45 ; 6,89];	0,373	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	117	9	7.69	116	2	1.72	4,46 [0,99 ; 20,21]	4,75 [1 ; 22,48];	5,97 [0,59 ; 11,35];	0,059	0,262
	0	155	6	3.87	157	4	2.55	1,52 [0,44 ; 5,28]	1,54 [0,43 ; 5,57];	1,32 [-2,59 ; 5,23];	0,54	
	NA	1	0	0.00	2	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	108	4	3.70	92	3	3.26	1,14 [0,26 ; 4,94]	1,14 [0,25 ; 5,24];	0,44 [-4,64 ; 5,53];	1	0,4143
	>=3	42	2	4.76	58	1	1.72	2,76 [0,26 ; 29,47]	2,85 [0,25 ; 32,51];	3,04 [-4,22 ; 10,3];	0,571	
	2	123	9	7.32	125	2	1.60	4,57 [1,01 ; 20,74]	4,86 [1,03 ; 22,95];	5,72 [0,62 ; 10,82];	0,033	
Race	Other	7	0	0.00	8	0	0.00	1,12 [0,03 ; 50,41]	1,13 [0,02 ; 64,47];	0,69 [-21,78 ; 23,17];	1	0,9999
	White	266	15	5.64	267	6	2.25	2,51 [0,99 ; 6,37]	2,6 [0,99 ; 6,81];	3,39 [0,1 ; 6,69];	0,048	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	181	10	5.52	193	4	2.07	2,67 [0,85 ; 8,35]	2,76 [0,85 ; 8,97];	3,45 [-0,44 ; 7,34];	0,103	0,8604
	Yes	92	5	5.43	82	2	2.44	2,23 [0,44 ; 11,18]	2,3 [0,43 ; 12,18];	3 [-2,71 ; 8,71];	0,449	
Region	Eastern Europe	247	14	5.67	244	6	2.46	2,3 [0,9 ; 5,9]	2,38 [0,9 ; 6,31];	3,21 [-0,27 ; 6,69];	0,108	0,3703

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	26	1	3.85	31	0	0.00	3,56 [0,15 ; 83,75]	3,71 [0,14 ; 94,9];	3,99 [-5,66 ; 13,64];	0,214	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SERIOUS - Serious Infections

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

Tabelle 4-364: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	170	96.59	156	149	95.51	1.01 [0.97 ; 1.06]	1.33 [0.44 ; 4.05];	1.08 [-3.13 ; 5.29];	0.778	0.1734
	>= 38 years	96	81	84.38	117	107	91.45	0.92 [0.83 ; 1.02]	0.5 [0.22 ; 1.18];	-7.08 [-15.93 ; 1.78];	0.135	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	208	95.41	207	195	94.20	1.01 [0.97 ; 1.06]	1.28 [0.54 ; 3.03];	1.21 [-3.01 ; 5.43];	0.664	0.0507
	>3.5	54	43	79.63	66	61	92.42	0.86 [0.74 ; 1]	0.32 [0.1 ; 0.99];	-12.79 [-25.29 ; -0.3];	0.058	
Gender	Female	178	168	94.38	176	166	94.32	1 [0.95 ; 1.05]	1.01 [0.41 ; 2.5];	0.06 [-4.75 ; 4.87];	1	0.4244
	Male	94	83	88.30	97	90	92.78	0.95 [0.87 ; 1.04]	0.59 [0.22 ; 1.58];	-4.49 [-12.78 ; 3.81];	0.329	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	132	93.62	135	125	92.59	1.01 [0.95 ; 1.08]	1.17 [0.46 ; 2.98];	1.02 [-4.96 ; 7.01];	0.814	0.1751
	0	131	119	90.84	136	130	95.59	0.95 [0.89 ; 1.01]	0.46 [0.17 ; 1.26];	-4.75 [-10.77 ; 1.28];	0.146	
	NA	0	0	0.00	2	1	50.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	106	90.60	110	101	91.82	0.99 [0.91 ; 1.07]	0.86 [0.34 ; 2.16];	-1.22 [-8.58 ; 6.14];	0.817	0.9089
	>=3	42	40	95.24	40	38	95.00	1 [0.91 ; 1.11]	1.05 [0.14 ; 7.85];	0.24 [-9.09 ; 9.57];	1	
	2	113	105	92.92	123	117	95.12	0.98 [0.92 ; 1.04]	0.67 [0.23 ; 2];	-2.2 [-8.27 ; 3.87];	0.585	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	152	91.57	186	174	93.55	0.98 [0.92 ; 1.04]	0.75 [0.34 ; 1.67];	-1.98 [-7.49 ; 3.53];	0.543	0.8467
	Yes	106	99	93.40	87	82	94.25	0.99 [0.92 ; 1.07]	0.86 [0.26 ; 2.82];	-0.86 [-7.66 ; 5.95];	1	
Region	Eastern Europe	245	224	91.43	251	234	93.23	0.98 [0.93 ; 1.03]	0.77 [0.4 ; 1.51];	-1.8 [-6.48 ; 2.89];	0.502	1
	USA and Western Europe	27	27	100.00	22	22	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
Any Treatment Emergent AE												

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

Tabelle 4-365: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	163	92.61	156	144	92.31	1 [0.94 ; 1.07]	1.04 [0.46 ; 2.36];	0.31 [-5.39 ; 6];	1	0.2635
	>= 38 years	96	76	79.17	117	102	87.18	0.91 [0.8 ; 1.03]	0.56 [0.27 ; 1.16];	-8.01 [-18.15 ; 2.12];	0.138	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	199	91.28	207	187	90.34	1.01 [0.95 ; 1.07]	1.12 [0.58 ; 2.16];	0.95 [-4.55 ; 6.44];	0.74	0.0455
	>3.5	54	40	74.07	66	59	89.39	0.83 [0.69 ; 0.99]	0.34 [0.13 ; 0.91];	-15.32 [-29.17 ; -1.47];	0.032	
Gender	Female	178	162	91.01	176	161	91.48	0.99 [0.93 ; 1.06]	0.94 [0.45 ; 1.97];	-0.47 [-6.35 ; 5.42];	1	0.4832
	Male	94	77	81.91	97	85	87.63	0.93 [0.83 ; 1.05]	0.64 [0.29 ; 1.42];	-5.71 [-15.89 ; 4.46];	0.316	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	125	88.65	135	122	90.37	0.98 [0.9 ; 1.06]	0.83 [0.38 ; 1.8];	-1.72 [-8.94 ; 5.51];	0.697	0.772
	0	131	114	87.02	136	123	90.44	0.96 [0.88 ; 1.05]	0.71 [0.33 ; 1.52];	-3.42 [-11 ; 4.17];	0.44	
	NA	0	0	0.00	2	1	50.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	103	88.03	110	98	89.09	0.99 [0.9 ; 1.08]	0.9 [0.4 ; 2.04];	-1.06 [-9.33 ; 7.22];	0.838	0.3206
	>=3	42	40	95.24	40	36	90.00	1.06 [0.94 ; 1.2]	2.22 [0.38 ; 12.87];	5.24 [-6.07 ; 16.55];	0.427	
	2	113	96	84.96	123	112	91.06	0.93 [0.85 ; 1.03]	0.55 [0.25 ; 1.24];	-6.1 [-14.4 ; 2.2];	0.163	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	146	87.95	186	167	89.78	0.98 [0.91 ; 1.06]	0.83 [0.43 ; 1.62];	-1.83 [-8.43 ; 4.76];	0.613	0.8146
	Yes	106	93	87.74	87	79	90.80	0.97 [0.88 ; 1.07]	0.72 [0.29 ; 1.84];	-3.07 [-11.78 ; 5.64];	0.643	
Region	Eastern Europe	245	212	86.53	251	224	89.24	0.97 [0.91 ; 1.04]	0.77 [0.45 ; 1.33];	-2.71 [-8.45 ; 3.03];	0.409	1
	USA and Western Europe	27	27	100.00	22	22	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
Any Treatment Emergent AE												

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

Tabelle 4-366: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	29	16.48	156	18	11.54	1.43 [0.83 ; 2.47]	1.51 [0.8 ; 2.85];	4.94 [-2.49 ; 12.37];	0.211	0.6098
	>= 38 years	96	15	15.62	117	16	13.68	1.14 [0.6 ; 2.19]	1.17 [0.55 ; 2.51];	1.95 [-7.62 ; 11.52];	0.701	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	39	17.89	207	27	13.04	1.37 [0.87 ; 2.16]	1.45 [0.85 ; 2.47];	4.85 [-2 ; 11.7];	0.182	0.4339
	>3.5	54	5	9.26	66	7	10.61	0.87 [0.29 ; 2.6]	0.86 [0.26 ; 2.88];	-1.35 [-12.07 ; 9.37];	1	
Gender	Female	178	27	15.17	176	24	13.64	1.11 [0.67 ; 1.85]	1.13 [0.63 ; 2.05];	1.53 [-5.78 ; 8.84];	0.763	0.311
	Male	94	17	18.09	97	10	10.31	1.75 [0.85 ; 3.63]	1.92 [0.83 ; 4.45];	7.78 [-2.08 ; 17.63];	0.148	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	21	14.89	135	16	11.85	1.26 [0.69 ; 2.3]	1.3 [0.65 ; 2.62];	3.04 [-4.97 ; 11.06];	0.485	0.8871
	0	131	23	17.56	136	18	13.24	1.33 [0.75 ; 2.34]	1.4 [0.71 ; 2.73];	4.32 [-4.33 ; 12.98];	0.396	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	24	20.51	110	9	8.18	2.51 [1.22 ; 5.15]	2.9 [1.28 ; 6.55];	12.33 [3.4 ; 21.26];	0.009	0.0428
	>=3	42	7	16.67	40	9	22.50	0.74 [0.3 ; 1.8]	0.69 [0.23 ; 2.07];	-5.83 [-22.99 ; 11.33];	0.583	
	2	113	13	11.50	123	16	13.01	0.88 [0.45 ; 1.76]	0.87 [0.4 ; 1.9];	-1.5 [-9.87 ; 6.86];	0.843	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	24	14.46	186	20	10.75	1.34 [0.77 ; 2.34]	1.4 [0.74 ; 2.65];	3.71 [-3.25 ; 10.67];	0.334	0.7716
	Yes	106	20	18.87	87	14	16.09	1.17 [0.63 ; 2.18]	1.21 [0.57 ; 2.57];	2.78 [-7.95 ; 13.5];	0.705	
Region	Eastern Europe	245	40	16.33	251	31	12.35	1.32 [0.86 ; 2.04]	1.38 [0.83 ; 2.3];	3.98 [-2.19 ; 10.14];	0.248	0.7918
	USA and Western Europe	27	4	14.81	22	3	13.64	1.09 [0.27 ; 4.35]	1.1 [0.22 ; 5.54];	1.18 [-18.45 ; 20.8];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; m_0 and m_1 are logit models												
Severe Treatment Emergent AE												

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

Tabelle 4-367: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	29	16.48	156	18	11.54	1.43 [0.83 ; 2.47]	1.51 [0.8 ; 2.85];	4.94 [-2.49 ; 12.37];	0.211	0.5055
	>= 38 years	96	14	14.58	117	16	13.68	1.07 [0.55 ; 2.07]	1.08 [0.5 ; 2.34];	0.91 [-8.5 ; 10.32];	0.846	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	38	17.43	207	27	13.04	1.34 [0.85 ; 2.11]	1.41 [0.82 ; 2.4];	4.39 [-2.42 ; 11.2];	0.227	0.4625
	>3.5	54	5	9.26	66	7	10.61	0.87 [0.29 ; 2.6]	0.86 [0.26 ; 2.88];	-1.35 [-12.07 ; 9.37];	1	
Gender	Female	178	26	14.61	176	24	13.64	1.07 [0.64 ; 1.79]	1.08 [0.6 ; 1.97];	0.97 [-6.28 ; 8.22];	0.879	0.2731
	Male	94	17	18.09	97	10	10.31	1.75 [0.85 ; 3.63]	1.92 [0.83 ; 4.45];	7.78 [-2.08 ; 17.63];	0.148	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	21	14.89	135	16	11.85	1.26 [0.69 ; 2.3]	1.3 [0.65 ; 2.62];	3.04 [-4.97 ; 11.06];	0.485	0.9735
	0	131	22	16.79	136	18	13.24	1.27 [0.71 ; 2.25]	1.32 [0.67 ; 2.6];	3.56 [-5.01 ; 12.13];	0.493	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	23	19.66	110	9	8.18	2.4 [1.16 ; 4.96]	2.75 [1.21 ; 6.24];	11.48 [2.64 ; 20.31];	0.014	0.0565
	>=3	42	7	16.67	40	9	22.50	0.74 [0.3 ; 1.8]	0.69 [0.23 ; 2.07];	-5.83 [-22.99 ; 11.33];	0.583	
	2	113	13	11.50	123	16	13.01	0.88 [0.45 ; 1.76]	0.87 [0.4 ; 1.9];	-1.5 [-9.87 ; 6.86];	0.843	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	24	14.46	186	20	10.75	1.34 [0.77 ; 2.34]	1.4 [0.74 ; 2.65];	3.71 [-3.25 ; 10.67];	0.334	0.6793
	Yes	106	19	17.92	87	14	16.09	1.11 [0.59 ; 2.09]	1.14 [0.53 ; 2.43];	1.83 [-8.79 ; 12.46];	0.848	
Region	Eastern Europe	245	40	16.33	251	31	12.35	1.32 [0.86 ; 2.04]	1.38 [0.83 ; 2.3];	3.98 [-2.19 ; 10.14];	0.248	0.5401
	USA and Western Europe	27	3	11.11	22	3	13.64	0.81 [0.18 ; 3.64]	0.79 [0.14 ; 4.38];	-2.53 [-21.13 ; 16.08];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; m_0 and m_1 are logit models												
Severe Treatment Emergent AE												

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

Tabelle 4-368: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	168	95.45	156	149	95.51	1 [0.95 ; 1.05]	0.99 [0.35 ; 2.79];	-0.06 [-4.53 ; 4.42];	1	0.2741
	>= 38 years	96	80	83.33	117	107	91.45	0.91 [0.82 ; 1.01]	0.47 [0.2 ; 1.08];	-8.12 [-17.13 ; 0.89];	0.092	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	205	94.04	207	195	94.20	1 [0.95 ; 1.05]	0.97 [0.43 ; 2.18];	-0.17 [-4.64 ; 4.31];	1	0.1113
	>3.5	54	43	79.63	66	61	92.42	0.86 [0.74 ; 1]	0.32 [0.1 ; 0.99];	-12.79 [-25.29 ; -0.3];	0.058	
Gender	Female	178	168	94.38	176	166	94.32	1 [0.95 ; 1.05]	1.01 [0.41 ; 2.5];	0.06 [-4.75 ; 4.87];	1	0.2164
	Male	94	80	85.11	97	90	92.78	0.92 [0.83 ; 1.01]	0.44 [0.17 ; 1.16];	-7.68 [-16.53 ; 1.17];	0.108	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	132	93.62	135	125	92.59	1.01 [0.95 ; 1.08]	1.17 [0.46 ; 2.98];	1.02 [-4.96 ; 7.01];	0.814	0.0797
	0	131	116	88.55	136	130	95.59	0.93 [0.86 ; 0.99]	0.36 [0.13 ; 0.95];	-7.04 [-13.49 ; -0.59];	0.04	
	NA	0	0	0.00	2	1	50.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	104	88.89	110	101	91.82	0.97 [0.89 ; 1.05]	0.71 [0.29 ; 1.74];	-2.93 [-10.59 ; 4.73];	0.507	0.8814
	>=3	42	40	95.24	40	38	95.00	1 [0.91 ; 1.11]	1.05 [0.14 ; 7.85];	0.24 [-9.09 ; 9.57];	1	
	2	113	104	92.04	123	117	95.12	0.97 [0.9 ; 1.04]	0.59 [0.2 ; 1.72];	-3.09 [-9.36 ; 3.19];	0.426	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	150	90.36	186	174	93.55	0.97 [0.91 ; 1.03]	0.65 [0.3 ; 1.41];	-3.19 [-8.9 ; 2.52];	0.325	0.8395
	Yes	106	98	92.45	87	82	94.25	0.98 [0.91 ; 1.06]	0.75 [0.24 ; 2.37];	-1.8 [-8.81 ; 5.21];	0.775	
Region	Eastern Europe	245	221	90.20	251	234	93.23	0.97 [0.92 ; 1.02]	0.67 [0.35 ; 1.28];	-3.02 [-7.87 ; 1.83];	0.255	0.9999
	USA and Western Europe	27	27	100.00	22	22	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; mo and m1 are logit models												
Non-severe Treatment Emergent AE												

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

Tabelle 4-369: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	20	11.36	156	10	6.41	1.77 [0.86 ; 3.67]	1.87 [0.85 ; 4.13];	4.95 [-1.11 ; 11.02];	0.128	0.2256
	>= 38 years	96	8	8.33	117	11	9.40	0.89 [0.37 ; 2.12]	0.88 [0.34 ; 2.27];	-1.07 [-8.72 ; 6.58];	0.815	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	26	11.93	207	15	7.25	1.65 [0.9 ; 3.02]	1.73 [0.89 ; 3.37];	4.68 [-0.89 ; 10.25];	0.138	0.0764
	>3.5	54	2	3.70	66	6	9.09	0.41 [0.09 ; 1.94]	0.38 [0.07 ; 1.99];	-5.39 [-13.96 ; 3.18];	0.293	
Gender	Female	178	21	11.80	176	12	6.82	1.73 [0.88 ; 3.41]	1.83 [0.87 ; 3.84];	4.98 [-1.05 ; 11.01];	0.143	0.1905
	Male	94	7	7.45	97	9	9.28	0.8 [0.31 ; 2.07]	0.79 [0.28 ; 2.21];	-1.83 [-9.67 ; 6.01];	0.795	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	13	9.22	135	12	8.89	1.04 [0.49 ; 2.19]	1.04 [0.46 ; 2.37];	0.33 [-6.44 ; 7.1];	1	0.3549
	0	131	15	11.45	136	9	6.62	1.73 [0.78 ; 3.82]	1.82 [0.77 ; 4.33];	4.83 [-2.04 ; 11.7];	0.201	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	13	11.11	110	7	6.36	1.75 [0.72 ; 4.21]	1.84 [0.71 ; 4.8];	4.75 [-2.55 ; 12.04];	0.246	0.652
	>=3	42	7	16.67	40	5	12.50	1.33 [0.46 ; 3.86]	1.4 [0.41 ; 4.84];	4.17 [-11.07 ; 19.4];	0.757	
	2	113	8	7.08	123	9	7.32	0.97 [0.39 ; 2.42]	0.97 [0.36 ; 2.59];	-0.24 [-6.84 ; 6.36];	1	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	19	11.45	186	12	6.45	1.77 [0.89 ; 3.54]	1.87 [0.88 ; 3.99];	4.99 [-1 ; 10.99];	0.131	0.1774
	Yes	106	9	8.49	87	9	10.34	0.82 [0.34 ; 1.98]	0.8 [0.3 ; 2.12];	-1.85 [-10.17 ; 6.46];	0.804	
Region	Eastern Europe	245	23	9.39	251	21	8.37	1.12 [0.64 ; 1.97]	1.13 [0.61 ; 2.11];	1.02 [-3.99 ; 6.03];	0.753	0.0193
	USA and Western Europe	27	5	18.52	22	0	0.00	9.04 [0.53 ; 154.97]	11 [0.57 ; 210.89];	17.47 [1.59 ; 33.35];	0.028	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
Serious Treatment Emergent AE												

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

Tabelle 4-370: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	19	10.80	156	9	5.77	1.87 [0.87 ; 4.01]	1.98 [0.87 ; 4.51];	5.03 [-0.84 ; 10.89];	0.116	0.201
	>= 38 years	96	8	8.33	117	11	9.40	0.89 [0.37 ; 2.12]	0.88 [0.34 ; 2.27];	-1.07 [-8.72 ; 6.58];	0.815	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	25	11.47	207	15	7.25	1.58 [0.86 ; 2.92]	1.66 [0.85 ; 3.24];	4.22 [-1.29 ; 9.73];	0.183	0.1527
	>3.5	54	2	3.70	66	5	7.58	0.49 [0.1 ; 2.42]	0.47 [0.09 ; 2.52];	-3.87 [-12 ; 4.26];	0.456	
Gender	Female	178	20	11.24	176	12	6.82	1.65 [0.83 ; 3.27]	1.73 [0.82 ; 3.66];	4.42 [-1.53 ; 10.37];	0.194	0.3171
	Male	94	7	7.45	97	8	8.25	0.9 [0.34 ; 2.39]	0.9 [0.31 ; 2.57];	-0.8 [-8.43 ; 6.82];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	12	8.51	135	11	8.15	1.04 [0.48 ; 2.29]	1.05 [0.45 ; 2.46];	0.36 [-6.16 ; 6.88];	1	0.3702
	0	131	15	11.45	136	9	6.62	1.73 [0.78 ; 3.82]	1.82 [0.77 ; 4.33];	4.83 [-2.04 ; 11.7];	0.201	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	12	10.26	110	7	6.36	1.61 [0.66 ; 3.94]	1.68 [0.64 ; 4.44];	3.89 [-3.25 ; 11.04];	0.343	0.835
	>=3	42	7	16.67	40	5	12.50	1.33 [0.46 ; 3.86]	1.4 [0.41 ; 4.84];	4.17 [-11.07 ; 19.4];	0.757	
	2	113	8	7.08	123	8	6.50	1.09 [0.42 ; 2.8]	1.1 [0.4 ; 3.02];	0.58 [-5.86 ; 7.01];	1	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	18	10.84	186	12	6.45	1.68 [0.83 ; 3.38]	1.76 [0.82 ; 3.78];	4.39 [-1.51 ; 10.29];	0.181	0.3076
	Yes	106	9	8.49	87	8	9.20	0.92 [0.37 ; 2.29]	0.92 [0.34 ; 2.48];	-0.7 [-8.77 ; 7.36];	1	
Region	Eastern Europe	245	23	9.39	251	20	7.97	1.18 [0.66 ; 2.09]	1.2 [0.64 ; 2.24];	1.42 [-3.54 ; 6.38];	0.634	0.0407
	USA and Western Europe	27	4	14.81	22	0	0.00	7.39 [0.42 ; 130.28]	8.62 [0.44 ; 169.38];	13.9 [-0.95 ; 28.75];	0.121	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; mo and m1 are logit models												
Serious Treatment Emergent AE												

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

Tabelle 4-371: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-372: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	40	22.73	156	26	16.67	1,36 [0,87 ; 2,13]	1,47 [0,85 ; 2,55];	6,06 [-2,46 ; 14,58];	0,172	0,6741
	>= 38 years	96	20	20.83	117	15	12.82	1,63 [0,88 ; 3]	1,79 [0,86 ; 3,72];	8,01 [-2,12 ; 18,15];	0,138	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	49	22.48	207	32	15.46	1,45 [0,97 ; 2,18]	1,59 [0,97 ; 2,6];	7,02 [-0,4 ; 14,43];	0,083	0,9689
	>3.5	54	11	20.37	66	9	13.64	1,49 [0,67 ; 3,34]	1,62 [0,62 ; 4,26];	6,73 [-6,83 ; 20,3];	0,338	
Gender	Female	178	42	23.60	176	32	18.18	1,3 [0,86 ; 1,96]	1,39 [0,83 ; 2,33];	5,41 [-3,03 ; 13,86];	0,24	0,3124
	Male	94	18	19.15	97	9	9.28	2,06 [0,98 ; 4,36]	2,32 [0,98 ; 5,46];	9,87 [0,04 ; 19,7];	0,062	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	32	22.70	135	23	17.04	1,33 [0,82 ; 2,15]	1,43 [0,79 ; 2,6];	5,66 [-3,72 ; 15,04];	0,292	0,6239
	0	131	28	21.37	136	18	13.24	1,61 [0,94 ; 2,77]	1,78 [0,93 ; 3,41];	8,14 [-0,9 ; 17,18];	0,104	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	26	22.22	110	18	16.36	1,36 [0,79 ; 2,33]	1,46 [0,75 ; 2,85];	5,86 [-4,37 ; 16,08];	0,314	0,874
	>=3	42	14	33.33	40	8	20.00	1,67 [0,78 ; 3,54]	2 [0,73 ; 5,47];	13,33 [-5,56 ; 32,23];	0,216	
	2	113	20	17.70	123	15	12.20	1,45 [0,78 ; 2,69]	1,55 [0,75 ; 3,2];	5,5 [-3,6 ; 14,61];	0,273	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	30	18.07	186	25	13.44	1,34 [0,83 ; 2,19]	1,42 [0,8 ; 2,53];	4,63 [-3 ; 12,27];	0,243	0,647
	Yes	106	30	28.30	87	16	18.39	1,54 [0,9 ; 2,63]	1,75 [0,88 ; 3,48];	9,91 [-1,91 ; 21,74];	0,128	
Region	Eastern Europe	245	57	23.27	251	41	16.33	1,42 [0,99 ; 2,04]	1,55 [0,99 ; 2,43];	6,93 [-0,06 ; 13,92];	0,056	0,1051
	USA and Western Europe	27	3	11.11	22	0	0.00	5,75 [0,31 ; 105,7]	6,43 [0,31 ; 131,46];	10,33 [-3,3 ; 23,95];	0,121	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
ANY - Cytopenias												

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

Tabelle 4-373: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	16	9.09	156	1	0.64	14,18 [1,9 ; 105,71]	15,5 [2,03 ; 118,29];	8,45 [4,02 ; 12,88];	0	0,1569
	>= 38 years	96	10	10.42	117	4	3.42	3,05 [0,99 ; 9,41]	3,28 [1 ; 10,83];	7 [0,06 ; 13,94];	0,052	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	22	10.09	207	4	1.93	5,22 [1,83 ; 14,9]	5,7 [1,93 ; 16,83];	8,16 [3,74 ; 12,58];	0	0,9427
	>3.5	54	4	7.41	66	1	1.52	4,89 [0,56 ; 42,46]	5,2 [0,56 ; 47,98];	5,89 [-1,69 ; 13,47];	0,173	
Gender	Female	178	16	8.99	176	5	2.84	3,16 [1,18 ; 8,45]	3,38 [1,21 ; 9,43];	6,15 [1,28 ; 11,01];	0,022	0,0331
	Male	94	10	10.64	97	0	0.00	21,66 [1,29 ; 364,52]	24,23 [1,4 ; 419,71];	10,54 [4,08 ; 17];	0,001	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	13	9.22	135	2	1.48	6,22 [1,43 ; 27,06]	6,75 [1,49 ; 30,52];	7,74 [2,55 ; 12,93];	0,006	0,7466
	0	131	13	9.92	136	3	2.21	4,5 [1,31 ; 15,43]	4,88 [1,36 ; 17,56];	7,72 [2,03 ; 13,4];	0,009	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	13	11.11	110	2	1.82	6,11 [1,41 ; 26,47]	6,75 [1,49 ; 30,64];	9,29 [3,08 ; 15,51];	0,006	0,4394
	>=3	42	4	9.52	40	2	5.00	1,9 [0,37 ; 9,83]	2 [0,35 ; 11,58];	4,52 [-6,63 ; 15,68];	0,676	
	2	113	9	7.96	123	1	0.81	9,8 [1,26 ; 76,11]	10,56 [1,32 ; 84,72];	7,15 [1,91 ; 12,39];	0,008	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	15	9.04	186	2	1.08	8,4 [1,95 ; 36,2]	9,14 [2,06 ; 40,59];	7,96 [3,35 ; 12,57];	0,001	0,3005
	Yes	106	11	10.38	87	3	3.45	3,01 [0,87 ; 10,45]	3,24 [0,87 ; 12,01];	6,93 [-0,03 ; 13,89];	0,093	
Region	Eastern Europe	245	24	9.80	251	5	1.99	4,92 [1,91 ; 12,68]	5,34 [2 ; 14,24];	7,8 [3,7 ; 11,91];	0	0,4445
	USA and Western Europe	27	2	7.41	22	0	0.00	4,11 [0,21 ; 81,33]	4,41 [0,2 ; 96,84];	6,75 [-5,37 ; 18,88];	0,497	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
SEVERE - Cytopenias												

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

Tabelle 4-374: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	29	16.48	156	26	16.67	0,99 [0,61 ; 1,6]	0,99 [0,55 ; 1,76];	-0,19 [-8,2 ; 7,83];	1	0,5262
	>= 38 years	96	13	13.54	117	12	10.26	1,32 [0,63 ; 2,76]	1,37 [0,59 ; 3,16];	3,29 [-5,49 ; 12,06];	0,524	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	33	15.14	207	29	14.01	1,08 [0,68 ; 1,71]	1,09 [0,64 ; 1,88];	1,13 [-5,58 ; 7,84];	0,784	0,802
	>3.5	54	9	16.67	66	9	13.64	1,22 [0,52 ; 2,86]	1,27 [0,46 ; 3,45];	3,03 [-9,91 ; 15,97];	0,798	
Gender	Female	178	31	17.42	176	29	16.48	1,06 [0,67 ; 1,68]	1,07 [0,61 ; 1,86];	0,94 [-6,88 ; 8,75];	0,888	0,7275
	Male	94	11	11.70	97	9	9.28	1,26 [0,55 ; 2,9]	1,3 [0,51 ; 3,29];	2,42 [-6,27 ; 11,12];	0,642	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	22	15.60	135	22	16.30	0,96 [0,56 ; 1,65]	0,95 [0,5 ; 1,81];	-0,69 [-9,34 ; 7,95];	1	0,4691
	0	131	20	15.27	136	16	11.76	1,3 [0,7 ; 2,39]	1,35 [0,67 ; 2,74];	3,5 [-4,7 ; 11,7];	0,475	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	17	14.53	110	17	15.45	0,94 [0,51 ; 1,75]	0,93 [0,45 ; 1,93];	-0,92 [-10,22 ; 8,37];	0,855	0,7699
	>=3	42	10	23.81	40	7	17.50	1,36 [0,57 ; 3,23]	1,47 [0,5 ; 4,34];	6,31 [-11,14 ; 23,76];	0,589	
	2	113	15	13.27	123	14	11.38	1,17 [0,59 ; 2,31]	1,19 [0,55 ; 2,59];	1,89 [-6,51 ; 10,3];	0,695	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	20	12.05	186	24	12.90	0,93 [0,54 ; 1,63]	0,92 [0,49 ; 1,74];	-0,86 [-7,76 ; 6,05];	0,872	0,4312
	Yes	106	22	20.75	87	14	16.09	1,29 [0,7 ; 2,37]	1,37 [0,65 ; 2,86];	4,66 [-6,26 ; 15,58];	0,461	
Region	Eastern Europe	245	41	16.73	251	38	15.14	1,11 [0,74 ; 1,66]	1,13 [0,7 ; 1,82];	1,6 [-4,85 ; 8,04];	0,713	0,2954
	USA and Western Europe	27	1	3.70	22	0	0.00	2,46 [0,11 ; 57,66]	2,55 [0,1 ; 65,66];	3,18 [-7,07 ; 13,43];	0,497	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
NON SEVERE - Cytopenias												

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

Tabelle 4-375: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-376: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	14	7.95	156	11	7.05	1,13 [0,53 ; 2,41]	1,14 [0,5 ; 2,59];	0,9 [-4,76 ; 6,57];	0,836	0,6466
	>= 38 years	96	7	7.29	117	10	8.55	0,85 [0,34 ; 2,16]	0,84 [0,31 ; 2,3];	-1,26 [-8,52 ; 6,01];	0,804	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	16	7.34	207	18	8.70	0,84 [0,44 ; 1,61]	0,83 [0,41 ; 1,68];	-1,36 [-6,53 ; 3,81];	0,721	0,25
	>3.5	54	5	9.26	66	3	4.55	2,04 [0,51 ; 8,14]	2,14 [0,49 ; 9,41];	4,71 [-4,51 ; 13,93];	0,465	
Gender	Female	178	13	7.30	176	12	6.82	1,07 [0,5 ; 2,28]	1,08 [0,48 ; 2,43];	0,49 [-4,85 ; 5,82];	1	0,7972
	Male	94	8	8.51	97	9	9.28	0,92 [0,37 ; 2,28]	0,91 [0,34 ; 2,47];	-0,77 [-8,84 ; 7,3];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	15	10.64	135	14	10.37	1,03 [0,52 ; 2,04]	1,03 [0,48 ; 2,22];	0,27 [-6,97 ; 7,5];	1	0,8271
	0	131	6	4.58	136	7	5.15	0,89 [0,31 ; 2,58]	0,88 [0,29 ; 2,71];	-0,57 [-5,72 ; 4,59];	1	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	11	9.40	110	10	9.09	1,03 [0,46 ; 2,34]	1,04 [0,42 ; 2,55];	0,31 [-7,23 ; 7,85];	1	0,8762
	>=3	42	4	9.52	40	3	7.50	1,27 [0,3 ; 5,32]	1,3 [0,27 ; 6,2];	2,02 [-10,04 ; 14,08];	1	
	2	113	6	5.31	123	8	6.50	0,82 [0,29 ; 2,28]	0,81 [0,27 ; 2,4];	-1,19 [-7,2 ; 4,81];	0,787	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	13	7.83	186	13	6.99	1,12 [0,53 ; 2,35]	1,13 [0,51 ; 2,51];	0,84 [-4,65 ; 6,33];	0,839	0,6098
	Yes	106	8	7.55	87	8	9.20	0,82 [0,32 ; 2,1]	0,81 [0,29 ; 2,24];	-1,65 [-9,53 ; 6,24];	0,795	
Region	Eastern Europe	245	18	7.35	251	20	7.97	0,92 [0,5 ; 1,7]	0,92 [0,47 ; 1,78];	-0,62 [-5,3 ; 4,06];	0,867	0,3702
	USA and Western Europe	27	3	11.11	22	1	4.55	2,44 [0,27 ; 21,89]	2,62 [0,25 ; 27,19];	6,57 [-8,14 ; 21,27];	0,617	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; mo and m1 are logit models												
ANY - Hepatic Dysfunction												

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

Tabelle 4-377: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	2	1.14	156	5	3.21	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>= 38 years	96	2	2.08	117	3	2.56	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	3	1.38	207	7	3.38	0,41 [0,11 ; 1,55]	0,4 [0,1 ; 1,56];	-2,01 [-4,91 ; 0,9];	0,211	0,4838
	>3.5	54	1	1.85	66	1	1.52	1,22 [0,08 ; 19,09]	1,23 [0,07 ; 20,08];	0,34 [-4,31 ; 4,99];	1	
Gender	Female	178	3	1.69	176	5	2.84	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Male	94	1	1.06	97	3	3.09	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	2	1.42	135	7	5.19	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	0	131	2	1.53	136	1	0.74	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	2	1.71	110	3	2.73	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>=3	42	0	0.00	40	1	2.50	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	2	113	2	1.77	123	4	3.25	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	2	1.20	186	5	2.69	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Yes	106	2	1.89	87	3	3.45	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Region	Eastern Europe	245	4	1.63	251	7	2.79	0,59 [0,17 ; 1,97]	0,58 [0,17 ; 2];	-1,16 [-3,74 ; 1,43];	0,545	0,3096
	USA and Western Europe	27	0	0.00	22	1	4.55	0,27 [0,01 ; 6,41]	0,26 [0,01 ; 6,72];	-4,74 [-15,96 ; 6,48];	0,208	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
SEVERE - Hepatic Dysfunction												

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

Tabelle 4-378: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	12	6.82	156	10	6.41	1,06 [0,47 ; 2,39]	1,07 [0,45 ; 2,55];	0,41 [-4,94 ; 5,76];	1	0,5593
	>= 38 years	96	6	6.25	117	10	8.55	0,73 [0,28 ; 1,94]	0,71 [0,25 ; 2,04];	-2,3 [-9,3 ; 4,71];	0,608	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	14	6.42	207	17	8.21	0,78 [0,4 ; 1,55]	0,77 [0,37 ; 1,6];	-1,79 [-6,75 ; 3,17];	0,576	0,3657
	>3.5	54	4	7.41	66	3	4.55	1,63 [0,38 ; 6,97]	1,68 [0,36 ; 7,85];	2,86 [-5,74 ; 11,47];	0,699	
Gender	Female	178	11	6.18	176	11	6.25	0,99 [0,44 ; 2,22]	0,99 [0,42 ; 2,34];	-0,07 [-5,1 ; 4,96];	1	0,7395
	Male	94	7	7.45	97	9	9.28	0,8 [0,31 ; 2,07]	0,79 [0,28 ; 2,21];	-1,83 [-9,67 ; 6,01];	0,795	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	14	9.93	135	13	9.63	1,03 [0,5 ; 2,11]	1,03 [0,47 ; 2,29];	0,3 [-6,71 ; 7,31];	1	0,4405
	0	131	4	3.05	136	7	5.15	0,59 [0,18 ; 1,98]	0,58 [0,17 ; 2,03];	-2,09 [-6,83 ; 2,65];	0,541	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	9	7.69	110	10	9.09	0,85 [0,36 ; 2]	0,83 [0,33 ; 2,13];	-1,4 [-8,62 ; 5,82];	0,812	0,8584
	>=3	42	4	9.52	40	3	7.50	1,27 [0,3 ; 5,32]	1,3 [0,27 ; 6,2];	2,02 [-10,04 ; 14,08];	1	
	2	113	5	4.42	123	7	5.69	0,78 [0,25 ; 2,38]	0,77 [0,24 ; 2,49];	-1,27 [-6,85 ; 4,31];	0,771	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	12	7.23	186	12	6.45	1,12 [0,52 ; 2,43]	1,13 [0,49 ; 2,59];	0,78 [-4,51 ; 6,07];	0,834	0,3565
	Yes	106	6	5.66	87	8	9.20	0,62 [0,22 ; 1,71]	0,59 [0,2 ; 1,78];	-3,54 [-11,03 ; 3,96];	0,409	
Region	Eastern Europe	245	15	6.12	251	19	7.57	0,81 [0,42 ; 1,56]	0,8 [0,4 ; 1,61];	-1,45 [-5,89 ; 2,99];	0,596	0,3101
	USA and Western Europe	27	3	11.11	22	1	4.55	2,44 [0,27 ; 21,89]	2,62 [0,25 ; 27,19];	6,57 [-8,14 ; 21,27];	0,617	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; mo and m1 are logit models												
NON SEVERE - Hepatic Dysfunction												

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

Tabelle 4-379: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-380: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-381: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-382: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-383: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)* – *Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-384: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	107	60.80	156	26	16.67	3,65 [2,52 ; 5,28]	7,75 [4,62 ; 13,02];	44,13 [34,84 ; 53,41];	0	0,1741
	>= 38 years	96	37	38.54	117	15	12.82	3,01 [1,76 ; 5,14]	4,26 [2,16 ; 8,42];	25,72 [14,25 ; 37,19];	0	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	124	56.88	207	30	14.49	3,92 [2,76 ; 5,57]	7,78 [4,86 ; 12,46];	42,39 [34,25 ; 50,53];	0	0,0541
	>3.5	54	20	37.04	66	11	16.67	2,22 [1,17 ; 4,22]	2,94 [1,26 ; 6,89];	20,37 [4,66 ; 36,08];	0,013	
Gender	Female	178	101	56.74	176	31	17.61	3,22 [2,28 ; 4,55]	6,14 [3,77 ; 10];	39,13 [29,93 ; 48,33];	0	0,6995
	Male	94	43	45.74	97	10	10.31	4,44 [2,37 ; 8,31]	7,34 [3,4 ; 15,84];	35,44 [23,69 ; 47,18];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	82	58.16	135	18	13.33	4,36 [2,77 ; 6,86]	9,03 [4,97 ; 16,44];	44,82 [34,86 ; 54,78];	0	0,087
	0	131	62	47.33	136	23	16.91	2,8 [1,85 ; 4,23]	4,41 [2,51 ; 7,76];	30,42 [19,8 ; 41,04];	0	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	52	44.44	110	17	15.45	2,88 [1,78 ; 4,66]	4,38 [2,32 ; 8,24];	28,99 [17,73 ; 40,25];	0	0,3046
	>=3	42	27	64.29	40	7	17.50	3,67 [1,81 ; 7,47]	8,49 [3,03 ; 23,8];	46,79 [28,11 ; 65,46];	0	
	2	113	65	57.52	123	17	13.82	4,16 [2,6 ; 6,65]	8,44 [4,48 ; 15,91];	43,7 [32,73 ; 54,67];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	80	48.19	186	27	14.52	3,32 [2,26 ; 4,87]	5,48 [3,29 ; 9,11];	33,68 [24,54 ; 42,81];	0	0,3932
	Yes	106	64	60.38	87	14	16.09	3,75 [2,27 ; 6,21]	7,95 [3,98 ; 15,87];	44,29 [32,19 ; 56,38];	0	
Region	Eastern Europe	245	126	51.43	251	36	14.34	3,59 [2,59 ; 4,97]	6,32 [4,1 ; 9,75];	37,09 [29,47 ; 44,7];	0	0,9158
	USA and Western Europe	27	18	66.67	22	5	22.73	2,93 [1,3 ; 6,63]	6,8 [1,89 ; 24,42];	43,94 [18,98 ; 68,9];	0,004	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
ANY - Infusion Related Reaction												

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

Tabelle 4-385: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-386: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	107	60.80	156	26	16.67	3,65 [2,52 ; 5,28]	7,75 [4,62 ; 13,02];	44,13 [34,84 ; 53,41];	0	0,1741
	>= 38 years	96	37	38.54	117	15	12.82	3,01 [1,76 ; 5,14]	4,26 [2,16 ; 8,42];	25,72 [14,25 ; 37,19];	0	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	124	56.88	207	30	14.49	3,92 [2,76 ; 5,57]	7,78 [4,86 ; 12,46];	42,39 [34,25 ; 50,53];	0	0,0541
	>3.5	54	20	37.04	66	11	16.67	2,22 [1,17 ; 4,22]	2,94 [1,26 ; 6,89];	20,37 [4,66 ; 36,08];	0,013	
Gender	Female	178	101	56.74	176	31	17.61	3,22 [2,28 ; 4,55]	6,14 [3,77 ; 10];	39,13 [29,93 ; 48,33];	0	0,6995
	Male	94	43	45.74	97	10	10.31	4,44 [2,37 ; 8,31]	7,34 [3,4 ; 15,84];	35,44 [23,69 ; 47,18];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	82	58.16	135	18	13.33	4,36 [2,77 ; 6,86]	9,03 [4,97 ; 16,44];	44,82 [34,86 ; 54,78];	0	0,087
	0	131	62	47.33	136	23	16.91	2,8 [1,85 ; 4,23]	4,41 [2,51 ; 7,76];	30,42 [19,8 ; 41,04];	0	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	52	44.44	110	17	15.45	2,88 [1,78 ; 4,66]	4,38 [2,32 ; 8,24];	28,99 [17,73 ; 40,25];	0	0,3046
	>=3	42	27	64.29	40	7	17.50	3,67 [1,81 ; 7,47]	8,49 [3,03 ; 23,8];	46,79 [28,11 ; 65,46];	0	
	2	113	65	57.52	123	17	13.82	4,16 [2,6 ; 6,65]	8,44 [4,48 ; 15,91];	43,7 [32,73 ; 54,67];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	80	48.19	186	27	14.52	3,32 [2,26 ; 4,87]	5,48 [3,29 ; 9,11];	33,68 [24,54 ; 42,81];	0	0,3932
	Yes	106	64	60.38	87	14	16.09	3,75 [2,27 ; 6,21]	7,95 [3,98 ; 15,87];	44,29 [32,19 ; 56,38];	0	
Region	Eastern Europe	245	126	51.43	251	36	14.34	3,59 [2,59 ; 4,97]	6,32 [4,1 ; 9,75];	37,09 [29,47 ; 44,7];	0	0,9158
	USA and Western Europe	27	18	66.67	22	5	22.73	2,93 [1,3 ; 6,63]	6,8 [1,89 ; 24,42];	43,94 [18,98 ; 68,9];	0,004	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; m_0 and m_1 are logit models												
NON SEVERE - Infusion Related Reaction												

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

Tabelle 4-387: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-388: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-389: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-390: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-391: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)
Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-392: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	10	5.68	156	4	2.56	2,22 [0,71 ; 6,92]	2,29 [0,7 ; 7,45];	3,12 [-1,11 ; 7,34];	0,182	0,0685
	>= 38 years	96	2	2.08	117	6	5.13	0,41 [0,08 ; 1,97]	0,39 [0,08 ; 2];	-3,04 [-7,96 ; 1,87];	0,299	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	11	5.05	207	8	3.86	1,31 [0,54 ; 3,18]	1,32 [0,52 ; 3,35];	1,18 [-2,74 ; 5,1];	0,642	0,545
	>3.5	54	1	1.85	66	2	3.03	0,61 [0,06 ; 6,56]	0,6 [0,05 ; 6,84];	-1,18 [-6,66 ; 4,3];	1	
Gender	Female	178	9	5.06	176	7	3.98	1,27 [0,48 ; 3,34]	1,29 [0,47 ; 3,53];	1,08 [-3,24 ; 5,4];	0,799	0,8227
	Male	94	3	3.19	97	3	3.09	1,03 [0,21 ; 4,98]	1,03 [0,2 ; 5,25];	0,1 [-4,85 ; 5,05];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	6	4.26	135	4	2.96	1,44 [0,41 ; 4,98]	1,46 [0,4 ; 5,28];	1,29 [-3,1 ; 5,68];	0,75	0,7029
	0	131	6	4.58	136	6	4.41	1,04 [0,34 ; 3,14]	1,04 [0,33 ; 3,31];	0,17 [-4,8 ; 5,14];	1	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	6	5.13	110	3	2.73	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>=3	42	4	9.52	40	3	7.50	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	2	113	2	1.77	123	4	3.25	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	6	3.61	186	6	3.23	1,12 [0,37 ; 3,41]	1,12 [0,36 ; 3,56];	0,39 [-3,42 ; 4,2];	1	0,9088
	Yes	106	6	5.66	87	4	4.60	1,23 [0,36 ; 4,22]	1,24 [0,34 ; 4,56];	1,06 [-5,16 ; 7,29];	1	
Region	Eastern Europe	245	12	4.90	251	10	3.98	1,23 [0,54 ; 2,79]	1,24 [0,53 ; 2,93];	0,91 [-2,71 ; 4,54];	0,667	1
	USA and Western Europe	27	0	0.00	22	0	0.00	0,82 [0,02 ; 39,81]	0,82 [0,02 ; 42,89];	-0,39 [-8,11 ; 7,33];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$; mo and m1 are logit models												
ANY - Serious Infections												

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

Tabelle 4-393: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	5	2.84	156	3	1.92	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>= 38 years	96	2	2.08	117	3	2.56	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	6	2.75	207	5	2.42	1,14 [0,35 ; 3,68]	1,14 [0,34 ; 3,81];	0,34 [-2,68 ; 3,35];	1	0,964
	>3.5	54	1	1.85	66	1	1.52	1,22 [0,08 ; 19,09]	1,23 [0,07 ; 20,08];	0,34 [-4,31 ; 4,99];	1	
Gender	Female	178	5	2.81	176	3	1.70	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Male	94	2	2.13	97	3	3.09	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	2	1.42	135	3	2.22	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	0	131	5	3.82	136	3	2.21	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	4	3.42	110	1	0.91	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>=3	42	2	4.76	40	2	5.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	2	113	1	0.88	123	3	2.44	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	4	2.41	186	3	1.61	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Yes	106	3	2.83	87	3	3.45	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Region	Eastern Europe	245	7	2.86	251	6	2.39	1,2 [0,41 ; 3,51]	1,2 [0,4 ; 3,63];	0,47 [-2,35 ; 3,28];	0,786	1
	USA and Western Europe	27	0	0.00	22	0	0.00	0,82 [0,02 ; 39,81]	0,82 [0,02 ; 42,89];	-0,39 [-8,11 ; 7,33];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; m_0 and m_1 are logit models												
SEVERE - Serious Infections												

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

Tabelle 4-394: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-395: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	176	10	5.68	156	4	2.56	2,22 [0,71 ; 6,92]	2,29 [0,7 ; 7,45];	3,12 [-1,11 ; 7,34];	0,182	0,0685
	>= 38 years	96	2	2.08	117	6	5.13	0,41 [0,08 ; 1,97]	0,39 [0,08 ; 2];	-3,04 [-7,96 ; 1,87];	0,299	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	218	11	5.05	207	8	3.86	1,31 [0,54 ; 3,18]	1,32 [0,52 ; 3,35];	1,18 [-2,74 ; 5,1];	0,642	0,545
	>3.5	54	1	1.85	66	2	3.03	0,61 [0,06 ; 6,56]	0,6 [0,05 ; 6,84];	-1,18 [-6,66 ; 4,3];	1	
Gender	Female	178	9	5.06	176	7	3.98	1,27 [0,48 ; 3,34]	1,29 [0,47 ; 3,53];	1,08 [-3,24 ; 5,4];	0,799	0,8227
	Male	94	3	3.19	97	3	3.09	1,03 [0,21 ; 4,98]	1,03 [0,2 ; 5,25];	0,1 [-4,85 ; 5,05];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	141	6	4.26	135	4	2.96	1,44 [0,41 ; 4,98]	1,46 [0,4 ; 5,28];	1,29 [-3,1 ; 5,68];	0,75	0,7029
	0	131	6	4.58	136	6	4.41	1,04 [0,34 ; 3,14]	1,04 [0,33 ; 3,31];	0,17 [-4,8 ; 5,14];	1	
	NA	0	0	0.00	2	0	0.00	NA	NA	NA	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	117	6	5.13	110	3	2.73	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>=3	42	4	9.52	40	3	7.50	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	2	113	2	1.77	123	4	3.25	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	166	6	3.61	186	6	3.23	1,12 [0,37 ; 3,41]	1,12 [0,36 ; 3,56];	0,39 [-3,42 ; 4,2];	1	0,9088
	Yes	106	6	5.66	87	4	4.60	1,23 [0,36 ; 4,22]	1,24 [0,34 ; 4,56];	1,06 [-5,16 ; 7,29];	1	
Region	Eastern Europe	245	12	4.90	251	10	3.98	1,23 [0,54 ; 2,79]	1,24 [0,53 ; 2,93];	0,91 [-2,71 ; 4,54];	0,667	1
	USA and Western Europe	27	0	0.00	22	0	0.00	0,82 [0,02 ; 39,81]	0,82 [0,02 ; 42,89];	-0,39 [-8,11 ; 7,33];	1	

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference; CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: fisher test; interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$; m_0 and m_1 are logit models												
SERIOUS - Serious Infections												

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit (UE nach SOC und PT)

Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-M.

Ergebnisse der gepoolten Analysen***Endpunkt: Todesfälle***

Nicht durchgeführt.

Endpunkt: KrankheitsschübeTabelle 4-396: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Gender : Female

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=344	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=355	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	344	355			
	Mean (SD)	1,731 (0,336)	1,72 (0,352)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,9	0,04/2,02			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	344	355			
	Mean (SD)	0,198 (0,514)	0,344 (0,717)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/3	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		595,57	610,73			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		68	122			
Raw Annualized Relapse Rate		0,11	0,2			
Rate Ratio					0,55	
Difference					-0,09	
Least square means (95% CI)		0,099(0,064, 0,153)	0,177(0,118, 0,266)			0,0592

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=344	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=355	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Difference				-0,078(- 0,134, -0,023)	0,0058	
Rate Ratio				0,558(0,357, 0,758)	0,0015	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Gender and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Gender: Female. (mITT Set)

Gender : Male

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=199	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=191	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	199	191			
	Mean (SD)	1,783 (0,22)	1,751 (0,319)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,08/1,92	0/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	199	191			
	Mean (SD)	0,146 (0,535)	0,476 (0,869)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		354,85	334,41			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		29	91			
Raw Annualized Relapse Rate		0,08	0,27			
Rate Ratio				0,296		
Difference				-0,19		
Least square means (95% CI)		0,056(0,028, 0,112)	0,183(0,1, 0,335)			0,0592
Difference				-0,127(-0,215, -0,039)	0,0046	
Rate Ratio				0,305(0,148, 0,463)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Gender and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Gender: Male. (mITT Set)

Race : Other

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=10	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=12	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	10	12			
	Mean (SD)	1,45 (0,59)	1,832 (0,014)			
	Median	1,812	1,836			
	Q1/Q3	1,32/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,22/1,88	1,81/1,85			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	10	12			
	Mean (SD)	0,3 (0,675)	0,167 (0,389)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/1			
Cumulative treatment time (subject years)		14,5	21,98			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		3	2			
Raw Annualized Relapse Rate		0,21	0,09			
Rate Ratio				2,333		
Difference				0,12		
Least square means (95% CI)		NA	NA			0,0931
Difference				NA	NA	
Rate Ratio				NA	NA	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Race and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Race: Other. (mITT Set)

Race : White

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=533	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=534	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	533	534			
	Mean (SD)	1,756 (0,289)	1,729 (0,344)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,92	0/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	533	534			
	Mean (SD)	0,176 (0,519)	0,395 (0,782)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		935,92	923,16			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		94	211			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,23			
Rate Ratio				0,435		
Difference				-0,13		
Least square means (95% CI)		0,074(0,048, 0,114)	0,167(0,112, 0,251)			0,0931
Difference				-0,093(-0,142, -0,045)	0,0002	
Rate Ratio				0,442(0,31, 0,574)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Race and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Race: White. (mITT Set)

Age : < 38 Years

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=326	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=302	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	326	302			
	Mean (SD)	1,757 (0,275)	1,725 (0,326)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0,03/1,92	0,16/1,9			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	326	302			
	Mean (SD)	0,163 (0,545)	0,51 (0,896)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		572,79	521,02			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		53	154			
Raw Annualized Relapse Rate		0,09	0,3			
Rate Ratio				0,3		
Difference				-0,21		
Least square means (95% CI)		0,088(0,052, 0,15)	0,277(0,171, 0,45)			0,0014
Difference				-0,189(-0,296, -0,083)	0,0005	
Rate Ratio				0,317(0,194, 0,44)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Age and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Age: < 38 years. (mITT Set)

Age : >= 38 Years

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=217	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=244	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	217	244			
	Mean (SD)	1,74 (0,333)	1,738 (0,358)			
	Median	1,823	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0/1,92	0/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	217	244			
	Mean (SD)	0,203 (0,486)	0,242 (0,562)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		377,63	424,13			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		44	59			
Raw Annualized Relapse Rate		0,12	0,14			
Rate Ratio				0,857		
Difference				-0,02		
Least square means (95% CI)		0,09(0,055, 0,149)	0,108(0,067, 0,174)			0,0014
Difference				-0,018(-0,061, 0,025)	0,4177	
Rate Ratio				0,834(0,471, 1,198)	0,4151	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Age and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Age: >= 38 years. (mITT Set)

Region : Eastern Europe

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=490	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=493	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	490	493			
	Mean (SD)	1,766 (0,272)	1,743 (0,319)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,92	0,04/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	490	493			
	Mean (SD)	0,178 (0,527)	0,426 (0,805)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		865,28	859,11			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		87	210			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,24			
Rate Ratio				0,417		
Difference				-0,14		
Least square means (95% CI)		0,109(0,085, 0,141)	0,27(0,222, 0,329)			0,002
Difference				-0,161(- 0,219, -0,103)	0	
Rate Ratio				0,404(0,28, 0,527)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Region and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Region: Eastern Europe. (mITT Set)

Region : Usa And Western Europe

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=53	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=53	Comparison	P- Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	53	53			
	Mean (SD)	1,606 (0,462)	1,623 (0,492)			
	Median	1,834	1,832			
	Q1/Q3	1,63/1,85	1,82/1,84			
	Min/Max	0,22/1,92	0/1,89			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	53	53			
	Mean (SD)	0,189 (0,483)	0,057 (0,233)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/2	0/1			
Cumulative treatment time (subject years)		85,14	86,03			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		10	3			
Raw Annualized Relapse Rate		0,12	0,03			
Rate Ratio				4		
Difference				0,09		
Least square means (95% CI)		NA	NA			0,002
Difference				NA	NA	
Rate Ratio				NA	NA	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Region and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Region: USA and Western Europe. (mITT Set)

Disease Severity At Baseline (Edss) : <=3.5

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=418	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=414	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	418	414			
	Mean (SD)	1,764 (0,268)	1,736 (0,332)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0,01/1,92	0/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	418	414			
	Mean (SD)	0,151 (0,493)	0,367 (0,766)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		737,39	718,69			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		63	152			
Raw Annualized Relapse Rate		0,09	0,21			
Rate Ratio				0,429		
Difference				-0,12		
Least square means (95% CI)		0,059(0,038, 0,093)	0,145(0,097, 0,217)			0,2344
Difference				-0,085(-0,132, -0,039)	0,0003	
Rate Ratio				0,411(0,261, 0,561)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Disease Severity at baseline (EDSS) and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Disease Severity at baseline (EDSS): <=3.5. (mITT Set)

Disease Severity At Baseline (Edss) : >3.5

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=125	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=132	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	125	132			
	Mean (SD)	1,704 (0,384)	1,716 (0,368)			
	Median	1,821	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0/1,92	0,04/1,91			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	125	132			
	Mean (SD)	0,272 (0,601)	0,462 (0,805)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		213,03	226,46			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		34	61			
Raw Annualized Relapse Rate		0,16	0,27			
Rate Ratio				0,593		
Difference				-0,11		
Least square means (95% CI)		0,16(0,084, 0,302)	0,263(0,152, 0,455)			0,2344
Difference				-0,103(-0,213, 0,006)	0,064	
Rate Ratio				0,607(0,303, 0,91)	0,0503	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Disease Severity at baseline (EDSS) and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Disease Severity at baseline (EDSS): >3.5. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : <=1

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=224	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=201	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	224	201			
	Mean (SD)	1,753 (0,281)	1,738 (0,341)			
	Median	1,823	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,01/1,92	0/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	224	201			
	Mean (SD)	0,107 (0,375)	0,244 (0,579)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/3	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		392,72	349,41			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		24	49			
Raw Annualized Relapse Rate		0,06	0,14			
Rate Ratio				0,429		
Difference				-0,08		
Least square means (95% CI)		0,058(0,031, 0,107)	0,134(0,079, 0,229)			0,4028
Difference				-0,076(-0,137, -0,016)	0,0128	
Rate Ratio				0,431(0,193, 0,669)	0,0028	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: <=1. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : >=3

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=84	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=98	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	84	98			
	Mean (SD)	1,718 (0,35)	1,724 (0,344)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,82			
	Min/Max	0,13/1,85	0,28/1,88			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	84	98			
	Mean (SD)	0,417 (0,779)	0,663 (1,025)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/1	0/1			
	Min/Max	0/3	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		144,35	168,93			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		35	65			
Raw Annualized Relapse Rate		0,24	0,38			
Rate Ratio				0,632		
Difference				-0,14		
Least square means (95% CI)		0,287(0,141, 0,585)	0,462(0,236, 0,906)			0,4028
Difference				-0,175(-0,396, 0,047)	0,1228	
Rate Ratio				0,622(0,289, 0,955)	0,0822	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: >=3. (mITT Set)

Number Of Relapses Experienced In The 2 Years Prior To Study Start : 2

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=235	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=247	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	235	247			
	Mean (SD)	1,759 (0,298)	1,728 (0,34)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,83	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,92	0,04/2,02			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	235	247			
	Mean (SD)	0,162 (0,506)	0,401 (0,774)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/4	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		413,35	426,8			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		38	99			
Raw Annualized Relapse Rate		0,09	0,23			
Rate Ratio				0,391		
Difference				-0,14		
Least square means (95% CI)		0,064(0,034, 0,121)	0,159(0,089, 0,284)			0,4028
Difference				-0,095(-0,164, -0,027)	0,0063	
Rate Ratio				0,402(0,221, 0,583)	0,0001	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start: 2. (mITT Set)

Received Approved Disease Modifying Ms Drug Prior To Enrollment : No

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=345	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=377	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	345	377			
	Mean (SD)	1,759 (0,294)	1,731 (0,34)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,92	0/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	345	377			
	Mean (SD)	0,165 (0,527)	0,385 (0,784)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/4	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		606,84	652,74			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		57	145			
Raw Annualized Relapse Rate		0,09	0,22			
Rate Ratio				0,409		
Difference				-0,13		
Least square means (95% CI)		0,081(0,049, 0,135)	0,188(0,119, 0,297)			0,6883
Difference				-0,107(-0,171, -0,042)	0,0012	
Rate Ratio				0,432(0,268, 0,596)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment: No. (mITT Set)

Received Approved Disease Modifying Ms Drug Prior To Enrollment : Yes

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=198	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=169	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	198	169			
	Mean (SD)	1,735 (0,309)	1,73 (0,343)			
	Median	1,821	1,823			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,03/1,92	0,07/1,91			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	198	169			
	Mean (SD)	0,202 (0,513)	0,402 (0,758)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/2	0/4			
Cumulative treatment time (subject years)		343,58	292,41			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		40	68			
Raw Annualized Relapse Rate		0,12	0,23			
Rate Ratio				0,522		
Difference				-0,11		
Least square means (95% CI)		0,087(0,051, 0,15)	0,176(0,107, 0,291)			0,6883
Difference				-0,089(-0,16, -0,018)	0,0146	
Rate Ratio				0,495(0,261, 0,729)	0,0036	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment: Yes. (mITT Set)

Number Of Baseline Gd-Enhancing Lesions : >=1

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=258	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=251	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	258	251			
	Mean (SD)	1,772 (0,252)	1,73 (0,345)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,83			
	Min/Max	0/1,92	0,04/2,15			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	258	251			
	Mean (SD)	0,178 (0,506)	0,502 (0,909)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/1			
	Min/Max	0/3	0/5			
Cumulative treatment time (subject years)		457,19	434,14			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		46	126			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,29			
Rate Ratio				0,345		
Difference				-0,19		
Least square means (95% CI)		0,069(0,039, 0,123)	0,198(0,118, 0,334)			0,0455
Difference				-0,129(-0,209, -0,05)	0,0014	
Rate Ratio				0,348(0,204, 0,492)	0	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction between Number of baseline Gd-enhancing lesions and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of baseline Gd-enhancing lesions: >=1. (mITT Set)

Number Of Baseline Gd-Enhancing Lesions : 0

Parameter	Statistics	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=284	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=291	Comparison	P-Value	P-Value (Interaction)
Duration of treatment (years)	n	284	291			
	Mean (SD)	1,73 (0,336)	1,737 (0,324)			
	Median	1,821	1,821			
	Q1/Q3	1,82/1,84	1,82/1,84			
	Min/Max	0,01/1,92	0,07/2,02			
IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)	n	284	291			
	Mean (SD)	0,18 (0,538)	0,296 (0,629)			
	Median	0	0			
	Q1/Q3	0/0	0/0			
	Min/Max	0/4	0/3			
Cumulative treatment time (subject years)		491,4	505,34			
Cumulative number of IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)		51	86			
Raw Annualized Relapse Rate		0,1	0,17			
Rate Ratio				0,588		
Difference				-0,07		
Least square means (95% CI)		0,097(0,06, 0,157)	0,155(0,099, 0,242)			0,0455
Difference				-0,058(-0,113, -0,002)	0,0406	
Rate Ratio				0,626(0,365, 0,886)	0,0273	

N: Randomized Patients; N valid: Number of patients; CI: Confidence interval; SD: Standard Deviation; NA: not available/not reached/not estimable; p-value: Wald

P-Value (Interaction): p.value from the interaction – between Number of baseline Gd-enhancing lesions and the treatment arm

Model: Negative Binomial regression model with relapse counts as output variable; treatment, edss, region as covariates, log-transformed treatment duration as time offset. .

Parameter: IRAP Confirmed Relapse Count (Treatment)Number of baseline Gd-enhancing lesions: 0. (mITT Set)

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

Endpunkt: 24W-CDP

Tabelle 4-397: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-value	p-value interaction	
Age	< 38 years	326	8 (2,5)	NA [NA ; NA]	302	11 (3,6)	NA [NA ; NA]	0,66 [0,27 ; 1,64]	0,3683	0,8495
	>= 38 years	217	10 (4,6)	NA [NA ; NA]	244	15 (6,1)	NA [NA ; NA]	0,74 [0,33 ; 1,64]	0,4555	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	16 (3,8)	NA [NA ; NA]	414	17 (4,1)	NA [NA ; NA]	0,91 [0,46 ; 1,80]	0,7891	0,0817
	>3.5	125	2 (1,6)	NA [NA ; NA]	132	9 (6,8)	NA [NA ; NA]	0,23 [0,05 ; 1,06]	0,0400	
Gender	Female	344	12 (3,5)	NA [NA ; NA]	355	18 (5,1)	NA [NA ; NA]	0,68 [0,33 ; 1,41]	0,2923	0,9559
	Male	199	6 (3,0)	NA [NA ; NA]	191	8 (4,2)	NA [NA ; NA]	0,70 [0,24 ; 2,01]	0,5034	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	9 (3,5)	NA [NA ; NA]	251	13 (5,2)	NA [NA ; NA]	0,65 [0,28 ; 1,53]	0,3220	0,8036
	0	284	9 (3,2)	NA [NA ; NA]	291	12 (4,1)	NA [NA ; NA]	0,76 [0,32 ; 1,81]	0,5362	
	NA	1	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	5 (2,2)	NA [NA ; NA]	201	9 (4,5)	NA [NA ; NA]	0,49 [0,16 ; 1,45]	0,1875	0,7139
	>=3	84	3 (3,6)	NA [NA ; NA]	98	5 (5,1)	NA [NA ; NA]	0,70 [0,17 ; 2,93]	0,6243	

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

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction	
prior to study start	2	235	10 (4,3)	NA [NA ; NA]	247	12 (4,9)	NA [NA ; NA]	0,86 [0,37 ; 1,99]	0,7208	
Race	Other	10	3 (30,0)	NA [NA ; NA]	12	3 (25,0)	NA [NA ; NA]	1,46 [0,30 ; 7,26]	0,6392	0,2864
	White	533	15 (2,8)	NA [NA ; NA]	534	23 (4,3)	NA [NA ; NA]	0,64 [0,33 ; 1,22]	0,1691	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	11 (3,2)	NA [NA ; NA]	377	17 (4,5)	NA [NA ; NA]	0,69 [0,32 ; 1,47]	0,3305	0,9379
	Yes	198	7 (3,5)	NA [NA ; NA]	169	9 (5,3)	NA [NA ; NA]	0,66 [0,24 ; 1,76]	0,4000	
Region	Eastern Europe	490	9 (1,8)	NA [NA ; NA]	493	18 (3,7)	NA [NA ; NA]	0,49 [0,22 ; 1,09]	0,0740	0,1776
	USA and Western Europe	53	9 (17,0)	NA [NA ; NA]	53	8 (15,1)	NA [NA ; NA]	1,15 [0,44 ; 2,98]	0,7729	

HR: Hazard Ratio, estimated using Cox proportional hazard regression model;
 Median time to event in Months [95 %-CI]: Percentiles with 95% CIs are calculated from survival::survfit output using the Aalen-Johansen estimator;
 CI: Confidence interval;N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: scoretest (two-sided p-value), see P. Gramh and T. Therneau (1994); p-value interaction: LRT

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

Endpunkt: 24W-CDI

Tabelle 4-398: Ergebnisse für den Endpunkt 24W-CDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction	
Age	< 38 years	326	34 (10,4)	NA [NA ; NA]	302	14 (4,6)	NA [NA ; NA]	2,27 [1,22 ; 4,24]	0,0078	0,3395
	>= 38 years	217	18 (8,3)	NA [NA ; NA]	244	14 (5,7)	NA [NA ; NA]	1,45 [0,72 ; 2,91]	0,2987	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	37 (8,9)	NA [NA ; NA]	414	19 (4,6)	NA [NA ; NA]	1,93 [1,11 ; 3,35]	0,0179	0,9109
	>3.5	125	15 (12,0)	NA [NA ; NA]	132	9 (6,8)	NA [NA ; NA]	1,81 [0,79 ; 4,15]	0,1516	
Gender	Female	344	34 (9,9)	NA [NA ; NA]	355	17 (4,8)	NA [NA ; NA]	2,10 [1,17 ; 3,76]	0,0106	0,5278
	Male	199	18 (9,0)	NA [NA ; NA]	191	11 (5,8)	NA [NA ; NA]	1,55 [0,73 ; 3,28]	0,2504	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	28 (10,9)	NA [NA ; NA]	251	13 (5,2)	NA [NA ; NA]	2,09 [1,08 ; 4,03]	0,0249	0,6336
	0	284	24 (8,5)	NA [NA ; NA]	291	15 (5,2)	NA [NA ; NA]	1,67 [0,87 ; 3,18]	0,1163	
	NA	1	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	19 (8,5)	NA [NA ; NA]	201	4 (2,0)	NA [NA ; NA]	4,30 [1,46 ; 12,64]	0,0038	0,1209
	>=3	84	11 (13,1)	NA [NA ; NA]	98	6 (6,1)	NA [NA ; NA]	2,22 [0,82 ; 6,00]	0,1072	

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

Subgroup	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			
	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	N valid	Patients with event n (%)	Median time to event in Monaten [95 %-KI]	HR [95%-KI]	p-value	p-value interaction	
prior to study start	2	235	22 (9,4)	NA [NA ; NA]	247	18 (7,3)	NA [NA ; NA]	1,28 [0,69 ; 2,38]	0,4392	
Race	Other	10	1 (10,0)	NA [NA ; NA]	12	2 (16,7)	NA [NA ; NA]	0,68 [0,06 ; 7,55]	0,7543	0,3978
	White	533	51 (9,6)	NA [NA ; NA]	534	26 (4,9)	NA [NA ; NA]	1,97 [1,23 ; 3,16]	0,0041	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	29 (8,4)	NA [NA ; NA]	377	18 (4,8)	NA [NA ; NA]	1,76 [0,97 ; 3,16]	0,0574	0,7815
	Yes	198	23 (11,6)	NA [NA ; NA]	169	10 (5,9)	NA [NA ; NA]	2,01 [0,96 ; 4,23]	0,0597	
Region	Eastern Europe	490	44 (9,0)	NA [NA ; NA]	493	21 (4,3)	NA [NA ; NA]	2,12 [1,26 ; 3,57]	0,0036	0,2802
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	NA [NA ; NA]	53	7 (13,2)	NA [NA ; NA]	1,13 [0,41 ; 3,11]	0,8155	

HR: Hazard Ratio, estimated using Cox proportional hazard regression model;
 Median time to event in Months [95 %-CI]: Percentiles with 95% CIs are calculated from survival::survfit output using the Aalen-Johansen estimator;
 CI: Confidence interval; N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: scoretest (two-sided p-value), see P. Gramh and T. Therneau (1994); p-value interaction: LRT

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

Endpunkt: MSFC (Responderanalyse)Tabelle 4-399: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse)* – Verschlechterung im *MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	42 (12,9)	302	70 (23,2)	0,56 [0,39 ; 0,79]	0,49 [0,32 ; 0,75];	-10,30 [- 16,28 ; -4,31]	0,0008	0,0126
	>= 38 years	217	64 (29,5)	244	73 (29,9)	0,99 [0,74 ; 1,31]	0,98 [0,66 ; 1,46];	-0,42 [-8,78 ; 7,93]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	70 (16,7)	414	86 (20,8)	0,81 [0,61 ; 1,07]	0,77 [0,54 ; 1,09];	-4,03 [-9,33 ; 1,27]	0,1552	0,4016
	>3.5	125	36 (28,8)	132	57 (43,2)	0,67 [0,48 ; 0,94]	0,53 [0,32 ; 0,89];	-14,38 [- 25,98 ; -2,79]	0,0195	
Gender	Female	344	64 (18,6)	355	89 (25,1)	0,74 [0,56 ; 0,99]	0,68 [0,48 ; 0,98];	-6,47 [-12,57 ; -0,36]	0,0441	0,9795
	Male	199	42 (21,1)	191	54 (28,3)	0,75 [0,53 ; 1,06]	0,68 [0,43 ; 1,08];	-7,17 [-15,71 ; 1,37]	0,1261	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	41 (15,9)	251	73 (29,1)	0,55 [0,39 ; 0,77]	0,46 [0,30 ; 0,71];	-13,19 [- 20,37 ; -6,02]	0,0004	0,0163
	0	284	65 (22,9)	291	70 (24,1)	0,95 [0,71 ; 1,28]	0,94 [0,64 ; 1,38];	-1,17 [-8,10 ; 5,76]	0,7684	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses	<=1	224	36 (16,1)	201	47 (23,4)	0,69 [0,47 ; 1,02]	0,63 [0,39 ; 1,02];	-7,31 [-14,89 ; 0,26]	0,0662	0,2276

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
experienced in the 2 years prior to study start		224	36 (16,1)	201	47 (23,4)	0,69 [0,47 ; 1,02]	0,63 [0,39 ; 1,02];	-7,31 [-14,89 ; 0,26]	0,0662		
		224	36 (16,1)	201	47 (23,4)	0,69 [0,47 ; 1,02]	0,63 [0,39 ; 1,02];	-7,31 [-14,89 ; 0,26]	0,0662		
		224	36 (16,1)	201	47 (23,4)	0,69 [0,47 ; 1,02]	0,63 [0,39 ; 1,02];	-7,31 [-14,89 ; 0,26]	0,0662		
		>=3	84	21 (25,0)	98	24 (24,5)	1,02 [0,61 ; 1,70]	1,03 [0,52 ; 2,02];	0,51 [-12,07 ; 13,09]	1,0000	
			84	21 (25,0)	98	24 (24,5)	1,02 [0,61 ; 1,70]	1,03 [0,52 ; 2,02];	0,51 [-12,07 ; 13,09]	1,0000	
			84	21 (25,0)	98	24 (24,5)	1,02 [0,61 ; 1,70]	1,03 [0,52 ; 2,02];	0,51 [-12,07 ; 13,09]	1,0000	
			84	21 (25,0)	98	24 (24,5)	1,02 [0,61 ; 1,70]	1,03 [0,52 ; 2,02];	0,51 [-12,07 ; 13,09]	1,0000	
	2		235	49 (20,9)	247	72 (29,1)	0,72 [0,52 ; 0,98]	0,64 [0,42 ; 0,97];	-8,30 [-15,99 ; -0,61]	0,0456	
			235	49 (20,9)	247	72 (29,1)	0,72 [0,52 ; 0,98]	0,64 [0,42 ; 0,97];	-8,30 [-15,99 ; -0,61]	0,0456	
			235	49 (20,9)	247	72 (29,1)	0,72 [0,52 ; 0,98]	0,64 [0,42 ; 0,97];	-8,30 [-15,99 ; -0,61]	0,0456	
			235	49 (20,9)	247	72 (29,1)	0,72 [0,52 ; 0,98]	0,64 [0,42 ; 0,97];	-8,30 [-15,99 ; -0,61]	0,0456	
	Race	Other	10	2 (20,0)	12	4 (33,3)	0,60 [0,14 ; 2,62]	0,50 [0,07 ; 3,55];	-13,33 [- 49,75 ; 23,08]	0,6462	0,7705

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
	White	533	104 (19,5)	534	139 (26,0)	0,75 [0,60 ; 0,94]	0,69 [0,52 ; 0,92];	-6,52 [-11,53 ; -1,50]	0,0130	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	57 (16,5)	377	98 (26,0)	0,64 [0,47 ; 0,85]	0,56 [0,39 ; 0,81];	-9,47 [-15,39 ; -3,56]	0,0020	0,1025
	Yes	198	49 (24,7)	169	45 (26,6)	0,93 [0,66 ; 1,32]	0,91 [0,57 ; 1,45];	-1,88 [-10,85 ; 7,09]	0,7196	
Region	Eastern Europe	490	100 (20,4)	493	127 (25,8)	0,79 [0,63 ; 1,00]	0,74 [0,55 ; 1,00];	-5,35 [-10,61 ; -0,10]	0,0493	0,0997
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	16 (30,2)	0,38 [0,16 ; 0,88]	0,30 [0,11 ; 0,83];	-18,87 [-33,89 ; -3,85]	0,0296	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-400: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im MSFC-z* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	210 (64,4)	302	180 (59,6)	1,08 [0,96 ; 1,22]	1,23 [0,89 ; 1,69];	4,81 [-2,78 ; 12,41]	0,2182	0,5847
	>= 38 years	217	133 (61,3)	244	146 (59,8)	1,02 [0,88 ; 1,19]	1,06 [0,73 ; 1,55];	1,45 [-7,48 ; 10,39]	0,7751	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	258 (61,7)	414	248 (59,9)	1,03 [0,92 ; 1,15]	1,08 [0,82 ; 1,43];	1,82 [-4,81 ; 8,45]	0,6193	0,3164
	>3.5	125	85 (68,0)	132	78 (59,1)	1,15 [0,96 ; 1,39]	1,47 [0,88 ; 2,45];	8,91 [-2,81 ; 20,62]	0,1550	
Gender	Female	344	213 (61,9)	355	207 (58,3)	1,06 [0,94 ; 1,20]	1,16 [0,86 ; 1,57];	3,61 [-3,65 ; 10,86]	0,3542	0,8975
	Male	199	130 (65,3)	191	119 (62,3)	1,05 [0,90 ; 1,22]	1,14 [0,75 ; 1,72];	3,02 [-6,51 ; 12,56]	0,5982	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	175 (67,8)	251	151 (60,2)	1,13 [0,99 ; 1,29]	1,40 [0,97 ; 2,01];	7,67 [-0,65 ; 15,99]	0,0794	0,2173
	0	284	168 (59,2)	291	172 (59,1)	1,00 [0,87 ; 1,15]	1,00 [0,72 ; 1,40];	0,05 [-7,99 ; 8,09]	1,0000	
	NA	1	0 (0,0)	4	3 (75,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	142 (63,4)	201	122 (60,7)	1,04 [0,90 ; 1,21]	1,12 [0,76 ; 1,66];	2,70 [-6,54 ; 11,94]	0,6168	0,7948
		224	142 (63,4)	201	122 (60,7)	1,04 [0,90 ; 1,21]	1,12 [0,76 ; 1,66];	2,70 [-6,54 ; 11,94]	0,6168	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	142 (63,4)	201	122 (60,7)	1,04 [0,90 ; 1,21]	1,12 [0,76 ; 1,66];	2,70 [-6,54 ; 11,94]	0,6168		
		224	142 (63,4)	201	122 (60,7)	1,04 [0,90 ; 1,21]	1,12 [0,76 ; 1,66];	2,70 [-6,54 ; 11,94]	0,6168		
		>=3	84	50 (59,5)	98	58 (59,2)	1,01 [0,79 ; 1,28]	1,01 [0,56 ; 1,84];	0,34 [-13,97 ; 14,65]	1,0000	
		84	50 (59,5)	98	58 (59,2)	1,01 [0,79 ; 1,28]	1,01 [0,56 ; 1,84];	0,34 [-13,97 ; 14,65]	1,0000		
	84	50 (59,5)	98	58 (59,2)	1,01 [0,79 ; 1,28]	1,01 [0,56 ; 1,84];	0,34 [-13,97 ; 14,65]	1,0000			
	84	50 (59,5)	98	58 (59,2)	1,01 [0,79 ; 1,28]	1,01 [0,56 ; 1,84];	0,34 [-13,97 ; 14,65]	1,0000			
	2	235	151 (64,3)	247	146 (59,1)	1,09 [0,94 ; 1,25]	1,24 [0,86 ; 1,80];	5,15 [-3,52 ; 13,81]	0,2616		
	235	151 (64,3)	247	146 (59,1)	1,09 [0,94 ; 1,25]	1,24 [0,86 ; 1,80];	5,15 [-3,52 ; 13,81]	0,2616			
	235	151 (64,3)	247	146 (59,1)	1,09 [0,94 ; 1,25]	1,24 [0,86 ; 1,80];	5,15 [-3,52 ; 13,81]	0,2616			
	235	151 (64,3)	247	146 (59,1)	1,09 [0,94 ; 1,25]	1,24 [0,86 ; 1,80];	5,15 [-3,52 ; 13,81]	0,2616			
	Race	Other	10	4 (40,0)	12	7 (58,3)	0,69 [0,28 ; 1,68]	0,48 [0,09 ; 2,63];	-18,33 [- 59,56 ; 22,90]	0,6699	0,3402
		White	533	339 (63,6)	534	319 (59,7)	1,06 [0,97 ; 1,17]	1,18 [0,92 ; 1,51];	3,86 [-1,97 ; 9,69]	0,2080	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	221 (64,1)	377	225 (59,7)	1,07 [0,96 ; 1,20]	1,20 [0,89 ; 1,63];	4,38 [-2,71 ; 11,46]	0,2502	0,6959
	Yes	198	122 (61,6)	169	101 (59,8)	1,03 [0,87 ; 1,22]	1,08 [0,71 ; 1,65];	1,85 [-8,17 ; 11,88]	0,7482	
Region	Eastern Europe	490	321 (65,5)	493	302 (61,3)	1,07 [0,97 ; 1,18]	1,20 [0,93 ; 1,56];	4,25 [-1,76 ; 10,27]	0,1855	0,4990
	USA and Western Europe	53	22 (41,5)	53	24 (45,3)	0,92 [0,59 ; 1,42]	0,86 [0,40 ; 1,85];	-3,77 [-22,63 ; 15,08]	0,8448	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-401: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	4 (1,2)	302	6 (2,0)	0,62 [0,18 ; 2,17]	0,61 [0,17 ; 2,19];	-0,76 [-2,74 ; 1,22]	0,5327	0,4490
	>= 38 years	217	9 (4,1)	244	9 (3,7)	1,12 [0,45 ; 2,78]	1,13 [0,44 ; 2,90];	0,46 [-3,09 ; 4,01]	0,8146	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	7 (1,7)	414	12 (2,9)	0,58 [0,23 ; 1,45]	0,57 [0,22 ; 1,46];	-1,22 [-3,25 ; 0,81]	0,2557	0,1238
	>3.5	125	6 (4,8)	132	3 (2,3)	2,11 [0,54 ; 8,26]	2,17 [0,53 ; 8,86];	2,53 [-2,00 ; 7,06]	0,3237	
Gender	Female	344	10 (2,9)	355	13 (3,7)	0,79 [0,35 ; 1,79]	0,79 [0,34 ; 1,82];	-0,75 [-3,39 ; 1,88]	0,6734	0,5513
	Male	199	3 (1,5)	191	2 (1,0)	1,44 [0,24 ; 8,52]	1,45 [0,24 ; 8,75];	0,46 [-1,76 ; 2,69]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	4 (1,6)	251	10 (4,0)	0,39 [0,12 ; 1,22]	0,38 [0,12 ; 1,23];	-2,43 [-5,28 ; 0,42]	0,1092	0,0536
	0	284	9 (3,2)	291	5 (1,7)	1,84 [0,63 ; 5,44]	1,87 [0,62 ; 5,66];	1,45 [-1,08 ; 3,98]	0,2906	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	5 (2,2)	201	5 (2,5)	0,90 [0,26 ; 3,05]	0,89 [0,26 ; 3,14];	-0,26 [-3,15 ; 2,64]	1,0000	0,5436
		224	5 (2,2)	201	5 (2,5)	0,90 [0,26 ; 3,05]	0,89 [0,26 ; 3,14];	-0,26 [-3,15 ; 2,64]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	5 (2,2)	201	5 (2,5)	0,90 [0,26 ; 3,05]	0,89 [0,26 ; 3,14];	-0,26 [-3,15 ; 2,64]	1,0000		
		224	5 (2,2)	201	5 (2,5)	0,90 [0,26 ; 3,05]	0,89 [0,26 ; 3,14];	-0,26 [-3,15 ; 2,64]	1,0000		
	>=3	84	3 (3,6)	98	2 (2,0)	1,75 [0,30 ; 10,23]	1,78 [0,29 ; 10,90];	1,53 [-3,33 ; 6,39]	0,6632		
		84	3 (3,6)	98	2 (2,0)	1,75 [0,30 ; 10,23]	1,78 [0,29 ; 10,90];	1,53 [-3,33 ; 6,39]	0,6632		
		84	3 (3,6)	98	2 (2,0)	1,75 [0,30 ; 10,23]	1,78 [0,29 ; 10,90];	1,53 [-3,33 ; 6,39]	0,6632		
		84	3 (3,6)	98	2 (2,0)	1,75 [0,30 ; 10,23]	1,78 [0,29 ; 10,90];	1,53 [-3,33 ; 6,39]	0,6632		
	2	235	5 (2,1)	247	8 (3,2)	0,66 [0,22 ; 1,98]	0,65 [0,21 ; 2,01];	-1,11 [-3,99 ; 1,77]	0,5774		
		235	5 (2,1)	247	8 (3,2)	0,66 [0,22 ; 1,98]	0,65 [0,21 ; 2,01];	-1,11 [-3,99 ; 1,77]	0,5774		
		235	5 (2,1)	247	8 (3,2)	0,66 [0,22 ; 1,98]	0,65 [0,21 ; 2,01];	-1,11 [-3,99 ; 1,77]	0,5774		
		235	5 (2,1)	247	8 (3,2)	0,66 [0,22 ; 1,98]	0,65 [0,21 ; 2,01];	-1,11 [-3,99 ; 1,77]	0,5774		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	0 (0,0)	1,18 [0,03 ; 54,81]	1,19 [0,02 ; 65,32];	0,70 [-15,45 ; 16,85]	1,0000	0,9999
		White	533	13 (2,4)	534	15 (2,8)	0,87 [0,42 ; 1,81]	0,87 [0,41 ; 1,84];	-0,37 [-2,29 ; 1,55]	0,8486	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	8 (2,3)	377	13 (3,4)	0,67 [0,28 ; 1,60]	0,66 [0,27 ; 1,62];	-1,13 [-3,56 ; 1,30]	0,3864	0,2209
	Yes	198	5 (2,5)	169	2 (1,2)	2,13 [0,42 ; 10,86]	2,16 [0,41 ; 11,30];	1,34 [-1,38 ; 4,07]	0,4590	
Region	Eastern Europe	490	12 (2,4)	493	14 (2,8)	0,86 [0,40 ; 1,85]	0,86 [0,39 ; 1,88];	-0,39 [-2,40 ; 1,61]	0,8429	0,9190
	USA and Western Europe	53	1 (1,9)	53	1 (1,9)	1,00 [0,06 ; 15,57]	1,00 [0,06 ; 16,42];	0,00 [-5,18 ; 5,18]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-402: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im PASAT-3* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	58 (17,8)	302	57 (18,9)	0,94 [0,68 ; 1,31]	0,93 [0,62 ; 1,39];	-1,08 [-7,14 ; 4,98]	0,7573	0,9034
	>= 38 years	217	39 (18,0)	244	48 (19,7)	0,91 [0,62 ; 1,34]	0,89 [0,56 ; 1,43];	-1,70 [-8,84 ; 5,44]	0,7207	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	68 (16,3)	414	84 (20,3)	0,80 [0,60 ; 1,07]	0,76 [0,54 ; 1,09];	-4,02 [-9,27 ; 1,22]	0,1511	0,0448
	>3.5	125	29 (23,2)	132	21 (15,9)	1,46 [0,88 ; 2,42]	1,60 [0,86 ; 2,98];	7,29 [-2,39 ; 16,97]	0,1576	
Gender	Female	344	71 (20,6)	355	69 (19,4)	1,06 [0,79 ; 1,43]	1,08 [0,74 ; 1,56];	1,20 [-4,73 ; 7,14]	0,7062	0,1297
	Male	199	26 (13,1)	191	36 (18,8)	0,69 [0,44 ; 1,10]	0,65 [0,37 ; 1,12];	-5,78 [-13,04 ; 1,48]	0,1290	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	43 (16,7)	251	49 (19,5)	0,85 [0,59 ; 1,24]	0,82 [0,52 ; 1,30];	-2,86 [-9,54 ; 3,83]	0,4218	0,4781
	0	284	54 (19,0)	291	54 (18,6)	1,02 [0,73 ; 1,44]	1,03 [0,68 ; 1,57];	0,46 [-5,93 ; 6,84]	0,9152	
	NA	1	0 (0,0)	4	2 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	41 (18,3)	201	42 (20,9)	0,88 [0,60 ; 1,29]	0,85 [0,52 ; 1,37];	-2,59 [-10,16 ; 4,97]	0,5409	0,0423
		224	41 (18,3)	201	42 (20,9)	0,88 [0,60 ; 1,29]	0,85 [0,52 ; 1,37];	-2,59 [-10,16 ; 4,97]	0,5409	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	41 (18,3)	201	42 (20,9)	0,88 [0,60 ; 1,29]	0,85 [0,52 ; 1,37];	-2,59 [-10,16 ; 4,97]	0,5409		
		224	41 (18,3)	201	42 (20,9)	0,88 [0,60 ; 1,29]	0,85 [0,52 ; 1,37];	-2,59 [-10,16 ; 4,97]	0,5409		
		>=3	84	21 (25,0)	98	13 (13,3)	1,88 [1,01 ; 3,53]	2,18 [1,01 ; 4,68];	11,73 [0,30 ; 23,17]	0,0561	
		84	21 (25,0)	98	13 (13,3)	1,88 [1,01 ; 3,53]	2,18 [1,01 ; 4,68];	11,73 [0,30 ; 23,17]	0,0561		
		84	21 (25,0)	98	13 (13,3)	1,88 [1,01 ; 3,53]	2,18 [1,01 ; 4,68];	11,73 [0,30 ; 23,17]	0,0561		
		84	21 (25,0)	98	13 (13,3)	1,88 [1,01 ; 3,53]	2,18 [1,01 ; 4,68];	11,73 [0,30 ; 23,17]	0,0561		
	2	235	35 (14,9)	247	50 (20,2)	0,74 [0,50 ; 1,09]	0,69 [0,43 ; 1,11];	-5,35 [-12,12 ; 1,42]	0,1512		
		235	35 (14,9)	247	50 (20,2)	0,74 [0,50 ; 1,09]	0,69 [0,43 ; 1,11];	-5,35 [-12,12 ; 1,42]	0,1512		
		235	35 (14,9)	247	50 (20,2)	0,74 [0,50 ; 1,09]	0,69 [0,43 ; 1,11];	-5,35 [-12,12 ; 1,42]	0,1512		
		235	35 (14,9)	247	50 (20,2)	0,74 [0,50 ; 1,09]	0,69 [0,43 ; 1,11];	-5,35 [-12,12 ; 1,42]	0,1512		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	3 (25,0)	0,17 [0,01 ; 2,93]	0,13 [0,01 ; 2,84];	-22,38 [- 49,45 ; 4,69]	0,1140	0,9735
		White	533	97 (18,2)	534	102 (19,1)	0,95 [0,74 ; 1,22]	0,94 [0,69 ; 1,28];	-0,90 [-5,58 ; 3,77]	0,7533	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	64 (18,6)	377	71 (18,8)	0,99 [0,73 ; 1,34]	0,98 [0,67 ; 1,43];	-0,28 [-5,97 ; 5,41]	1,0000	0,5223
	Yes	198	33 (16,7)	169	34 (20,1)	0,83 [0,54 ; 1,28]	0,79 [0,47 ; 1,35];	-3,45 [-11,42 ; 4,52]	0,4181	
Region	Eastern Europe	490	93 (19,0)	493	95 (19,3)	0,98 [0,76 ; 1,27]	0,98 [0,71 ; 1,35];	-0,29 [-5,21 ; 4,63]	0,9355	0,1174
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	10 (18,9)	0,40 [0,13 ; 1,20]	0,35 [0,10 ; 1,20];	-11,32 [-24,03 ; 1,39]	0,1497	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-403: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	69 (21,2)	302	32 (10,6)	2,00 [1,35 ; 2,95]	2,27 [1,44 ; 3,56];	10,57 [4,94 ; 16,20]	0,0003	0,0605
	>= 38 years	217	32 (14,7)	244	32 (13,1)	1,12 [0,71 ; 1,77]	1,15 [0,68 ; 1,94];	1,63 [-4,71 ; 7,97]	0,6860	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	83 (19,9)	414	42 (10,1)	1,96 [1,39 ; 2,76]	2,19 [1,47 ; 3,27];	9,71 [4,91 ; 14,52]	0,0001	0,0169
	>3.5	125	18 (14,4)	132	22 (16,7)	0,86 [0,49 ; 1,53]	0,84 [0,43 ; 1,66];	-2,27 [-11,12 ; 6,58]	0,7310	
Gender	Female	344	68 (19,8)	355	46 (13,0)	1,53 [1,08 ; 2,15]	1,66 [1,10 ; 2,49];	6,81 [1,34 ; 12,28]	0,0183	0,6622
	Male	199	33 (16,6)	191	18 (9,4)	1,76 [1,03 ; 3,02]	1,91 [1,04 ; 3,53];	7,16 [0,54 ; 13,78]	0,0500	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	55 (21,3)	251	36 (14,3)	1,49 [1,01 ; 2,18]	1,62 [1,02 ; 2,57];	6,98 [0,36 ; 13,59]	0,0489	0,6764
	0	284	46 (16,2)	291	28 (9,6)	1,68 [1,08 ; 2,61]	1,82 [1,10 ; 3,00];	6,58 [1,11 ; 12,04]	0,0245	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	40 (17,9)	201	21 (10,4)	1,71 [1,04 ; 2,80]	1,86 [1,06 ; 3,28];	7,41 [0,85 ; 13,97]	0,0372	0,9377
		224	40 (17,9)	201	21 (10,4)	1,71 [1,04 ; 2,80]	1,86 [1,06 ; 3,28];	7,41 [0,85 ; 13,97]	0,0372	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	40 (17,9)	201	21 (10,4)	1,71 [1,04 ; 2,80]	1,86 [1,06 ; 3,28];	7,41 [0,85 ; 13,97]	0,0372		
		224	40 (17,9)	201	21 (10,4)	1,71 [1,04 ; 2,80]	1,86 [1,06 ; 3,28];	7,41 [0,85 ; 13,97]	0,0372		
		>=3	84	17 (20,2)	98	12 (12,2)	1,65 [0,84 ; 3,26]	1,82 [0,81 ; 4,07];	7,99 [-2,77 ; 18,76]	0,1590	
		84	17 (20,2)	98	12 (12,2)	1,65 [0,84 ; 3,26]	1,82 [0,81 ; 4,07];	7,99 [-2,77 ; 18,76]	0,1590		
		84	17 (20,2)	98	12 (12,2)	1,65 [0,84 ; 3,26]	1,82 [0,81 ; 4,07];	7,99 [-2,77 ; 18,76]	0,1590		
		84	17 (20,2)	98	12 (12,2)	1,65 [0,84 ; 3,26]	1,82 [0,81 ; 4,07];	7,99 [-2,77 ; 18,76]	0,1590		
	2	235	44 (18,7)	247	31 (12,6)	1,49 [0,98 ; 2,28]	1,61 [0,97 ; 2,64];	6,17 [-0,30 ; 12,65]	0,0780		
		235	44 (18,7)	247	31 (12,6)	1,49 [0,98 ; 2,28]	1,61 [0,97 ; 2,64];	6,17 [-0,30 ; 12,65]	0,0780		
		235	44 (18,7)	247	31 (12,6)	1,49 [0,98 ; 2,28]	1,61 [0,97 ; 2,64];	6,17 [-0,30 ; 12,65]	0,0780		
		235	44 (18,7)	247	31 (12,6)	1,49 [0,98 ; 2,28]	1,61 [0,97 ; 2,64];	6,17 [-0,30 ; 12,65]	0,0780		
	Race	Other	10	2 (20,0)	12	0 (0,0)	5,91 [0,32 ; 110,47]	7,35 [0,31 ; 173,13];	18,88 [-8,00 ; 45,76]	0,1948	0,9722
		White	533	99 (18,6)	534	64 (12,0)	1,55 [1,16 ; 2,07]	1,68 [1,19 ; 2,35];	6,59 [2,29 ; 10,89]	0,0029	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	69 (20,0)	377	44 (11,7)	1,71 [1,21 ; 2,43]	1,89 [1,26 ; 2,85];	8,33 [3,01 ; 13,65]	0,0028	0,4781
	Yes	198	32 (16,2)	169	20 (11,8)	1,37 [0,81 ; 2,30]	1,44 [0,79 ; 2,62];	4,33 [-2,74 ; 11,40]	0,2933	
Region	Eastern Europe	490	92 (18,8)	493	60 (12,2)	1,54 [1,14 ; 2,08]	1,67 [1,17 ; 2,37];	6,61 [2,10 ; 11,11]	0,0047	0,5226
	USA and Western Europe	53	9 (17,0)	53	4 (7,5)	2,25 [0,74 ; 6,86]	2,51 [0,72 ; 8,71];	9,43 [-2,93 ; 21,79]	0,2356	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-404: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im 9-HPT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	13 (4,0)	302	13 (4,3)	0,93 [0,44 ; 1,97]	0,92 [0,42 ; 2,02];	-0,32 [-3,44 ; 2,81]	0,8445	0,0971
	>= 38 years	217	7 (3,2)	244	22 (9,0)	0,36 [0,16 ; 0,82]	0,34 [0,14 ; 0,80];	-5,79 [-10,08 ; -1,50]	0,0120	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	17 (4,1)	414	19 (4,6)	0,89 [0,47 ; 1,68]	0,88 [0,45 ; 1,72];	-0,52 [-3,29 ; 2,24]	0,7362	0,0323
	>3.5	125	3 (2,4)	132	16 (12,1)	0,20 [0,06 ; 0,66]	0,18 [0,05 ; 0,63];	-9,72 [-15,90 ; -3,54]	0,0034	
Gender	Female	344	12 (3,5)	355	17 (4,8)	0,73 [0,35 ; 1,50]	0,72 [0,34 ; 1,53];	-1,30 [-4,25 ; 1,65]	0,4503	0,3350
	Male	199	8 (4,0)	191	18 (9,4)	0,43 [0,19 ; 0,96]	0,40 [0,17 ; 0,95];	-5,40 [-10,37 ; -0,44]	0,0414	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	9 (3,5)	251	16 (6,4)	0,55 [0,25 ; 1,22]	0,53 [0,23 ; 1,22];	-2,89 [-6,65 ; 0,88]	0,1535	0,8836
	0	284	11 (3,9)	291	19 (6,5)	0,59 [0,29 ; 1,22]	0,58 [0,27 ; 1,24];	-2,66 [-6,27 ; 0,96]	0,1896	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	7 (3,1)	201	13 (6,5)	0,48 [0,20 ; 1,19]	0,47 [0,18 ; 1,19];	-3,34 [-7,44 ; 0,75]	0,1140	0,0597
		224	7 (3,1)	201	13 (6,5)	0,48 [0,20 ; 1,19]	0,47 [0,18 ; 1,19];	-3,34 [-7,44 ; 0,75]	0,1140	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	7 (3,1)	201	13 (6,5)	0,48 [0,20 ; 1,19]	0,47 [0,18 ; 1,19];	-3,34 [-7,44 ; 0,75]	0,1140		
		224	7 (3,1)	201	13 (6,5)	0,48 [0,20 ; 1,19]	0,47 [0,18 ; 1,19];	-3,34 [-7,44 ; 0,75]	0,1140		
	>=3	84	7 (8,3)	98	4 (4,1)	2,04 [0,62 ; 6,73]	2,14 [0,60 ; 7,57];	4,25 [-2,84 ; 11,34]	0,3503		
		84	7 (8,3)	98	4 (4,1)	2,04 [0,62 ; 6,73]	2,14 [0,60 ; 7,57];	4,25 [-2,84 ; 11,34]	0,3503		
		84	7 (8,3)	98	4 (4,1)	2,04 [0,62 ; 6,73]	2,14 [0,60 ; 7,57];	4,25 [-2,84 ; 11,34]	0,3503		
		84	7 (8,3)	98	4 (4,1)	2,04 [0,62 ; 6,73]	2,14 [0,60 ; 7,57];	4,25 [-2,84 ; 11,34]	0,3503		
	2	235	6 (2,6)	247	18 (7,3)	0,35 [0,14 ; 0,87]	0,33 [0,13 ; 0,85];	-4,73 [-8,55 ; -0,92]	0,0204		
		235	6 (2,6)	247	18 (7,3)	0,35 [0,14 ; 0,87]	0,33 [0,13 ; 0,85];	-4,73 [-8,55 ; -0,92]	0,0204		
		235	6 (2,6)	247	18 (7,3)	0,35 [0,14 ; 0,87]	0,33 [0,13 ; 0,85];	-4,73 [-8,55 ; -0,92]	0,0204		
		235	6 (2,6)	247	18 (7,3)	0,35 [0,14 ; 0,87]	0,33 [0,13 ; 0,85];	-4,73 [-8,55 ; -0,92]	0,0204		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	2 (16,7)	0,24 [0,01 ; 4,42]	0,20 [0,01 ; 4,69];	-14,69 [- 39,39 ; 10,02]	0,4805	0,9837
		White	533	20 (3,8)	534	33 (6,2)	0,61 [0,35 ; 1,04]	0,59 [0,34 ; 1,05];	-2,43 [-5,03 ; 0,18]	0,0900	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	10 (2,9)	377	23 (6,1)	0,48 [0,23 ; 0,98]	0,46 [0,22 ; 0,98];	-3,20 [-6,20 ; -0,21]	0,0490	0,4698
	Yes	198	10 (5,1)	169	12 (7,1)	0,71 [0,32 ; 1,60]	0,70 [0,29 ; 1,65];	-2,05 [-6,98 ; 2,88]	0,5094	
Region	Eastern Europe	490	19 (3,9)	493	31 (6,3)	0,62 [0,35 ; 1,08]	0,60 [0,33 ; 1,08];	-2,41 [-5,15 ; 0,33]	0,1096	0,4282
	USA and Western Europe	53	1 (1,9)	53	4 (7,5)	0,25 [0,03 ; 2,16]	0,24 [0,03 ; 2,18];	-5,66 [-13,66 ; 2,34]	0,3629	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-405: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verschlechterung im T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	34 (10,4)	302	40 (13,2)	0,79 [0,51 ; 1,21]	0,76 [0,47 ; 1,24];	-2,82 [-7,88 ; 2,25]	0,3218	0,2900
	>= 38 years	217	35 (16,1)	244	36 (14,8)	1,09 [0,71 ; 1,68]	1,11 [0,67 ; 1,84];	1,37 [-5,24 ; 7,99]	0,6999	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	47 (11,2)	414	47 (11,4)	0,99 [0,68 ; 1,45]	0,99 [0,64 ; 1,52];	-0,11 [-4,41 ; 4,19]	1,0000	0,5077
	>3.5	125	22 (17,6)	132	29 (22,0)	0,80 [0,49 ; 1,32]	0,76 [0,41 ; 1,41];	-4,37 [-14,09 ; 5,35]	0,4351	
Gender	Female	344	45 (13,1)	355	48 (13,5)	0,97 [0,66 ; 1,41]	0,96 [0,62 ; 1,49];	-0,44 [-5,47 ; 4,60]	0,9115	0,6167
	Male	199	24 (12,1)	191	28 (14,7)	0,82 [0,50 ; 1,37]	0,80 [0,44 ; 1,43];	-2,60 [-9,35 ; 4,16]	0,4608	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	30 (11,6)	251	36 (14,3)	0,81 [0,52 ; 1,27]	0,79 [0,47 ; 1,32];	-2,71 [-8,55 ; 3,13]	0,4287	0,5033
	0	284	39 (13,7)	291	40 (13,7)	1,00 [0,66 ; 1,50]	1,00 [0,62 ; 1,61];	-0,01 [-5,64 ; 5,61]	1,0000	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	25 (11,2)	201	30 (14,9)	0,75 [0,46 ; 1,23]	0,72 [0,41 ; 1,26];	-3,76 [-10,19 ; 2,66]	0,3110	0,5134
		224	25 (11,2)	201	30 (14,9)	0,75 [0,46 ; 1,23]	0,72 [0,41 ; 1,26];	-3,76 [-10,19 ; 2,66]	0,3110	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	25 (11,2)	201	30 (14,9)	0,75 [0,46 ; 1,23]	0,72 [0,41 ; 1,26];	-3,76 [-10,19 ; 2,66]	0,3110	
		224	25 (11,2)	201	30 (14,9)	0,75 [0,46 ; 1,23]	0,72 [0,41 ; 1,26];	-3,76 [-10,19 ; 2,66]	0,3110	
	>=3	84	12 (14,3)	98	14 (14,3)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,43 ; 2,30];	0,00 [-10,20 ; 10,20]	1,0000	
		84	12 (14,3)	98	14 (14,3)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,43 ; 2,30];	0,00 [-10,20 ; 10,20]	1,0000	
		84	12 (14,3)	98	14 (14,3)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,43 ; 2,30];	0,00 [-10,20 ; 10,20]	1,0000	
		84	12 (14,3)	98	14 (14,3)	1,00 [0,49 ; 2,04]	1,00 [0,43 ; 2,30];	0,00 [-10,20 ; 10,20]	1,0000	
	2	235	32 (13,6)	247	32 (13,0)	1,05 [0,67 ; 1,66]	1,06 [0,63 ; 1,79];	0,66 [-5,40 ; 6,73]	0,8934	
		235	32 (13,6)	247	32 (13,0)	1,05 [0,67 ; 1,66]	1,06 [0,63 ; 1,79];	0,66 [-5,40 ; 6,73]	0,8934	
		235	32 (13,6)	247	32 (13,0)	1,05 [0,67 ; 1,66]	1,06 [0,63 ; 1,79];	0,66 [-5,40 ; 6,73]	0,8934	
		235	32 (13,6)	247	32 (13,0)	1,05 [0,67 ; 1,66]	1,06 [0,63 ; 1,79];	0,66 [-5,40 ; 6,73]	0,8934	
Race	Other	10	1 (10,0)	12	4 (33,3)	0,30 [0,04 ; 2,27]	0,22 [0,02 ; 2,42];	-23,33 [- 55,85 ; 9,18]	0,3233	0,2727
	White	533	68 (12,8)	534	72 (13,5)	0,95 [0,69 ; 1,29]	0,94 [0,66 ; 1,34];	-0,73 [-4,78 ; 3,33]	0,7857	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	43 (12,5)	377	47 (12,5)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,64 ; 1,56];	-0,00 [-4,83 ; 4,82]	1,0000	0,4012
	Yes	198	26 (13,1)	169	29 (17,2)	0,77 [0,47 ; 1,25]	0,73 [0,41 ; 1,30];	-4,03 [-11,41 ; 3,35]	0,3064	
Region	Eastern Europe	490	58 (11,8)	493	65 (13,2)	0,90 [0,64 ; 1,25]	0,88 [0,61 ; 1,29];	-1,35 [-5,48 ; 2,79]	0,5634	0,7956
	USA and Western Europe	53	11 (20,8)	53	11 (20,8)	1,00 [0,48 ; 2,10]	1,00 [0,39 ; 2,56];	0,00 [-15,44 ; 15,44]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-406: Ergebnisse für den Endpunkt *MSFC (Responderanalyse) – Verbesserung im T25FW* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	59 (18,1)	302	46 (15,2)	1,19 [0,84 ; 1,69]	1,23 [0,81 ; 1,88];	2,87 [-2,96 ; 8,69]	0,3920	0,8434
	>= 38 years	217	37 (17,1)	244	37 (15,2)	1,12 [0,74 ; 1,71]	1,15 [0,70 ; 1,89];	1,89 [-4,84 ; 8,62]	0,6125	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	71 (17,0)	414	61 (14,7)	1,15 [0,84 ; 1,58]	1,18 [0,82 ; 1,72];	2,25 [-2,71 ; 7,21]	0,3940	0,8969
	>3.5	125	25 (20,0)	132	22 (16,7)	1,20 [0,71 ; 2,01]	1,25 [0,66 ; 2,36];	3,33 [-6,13 ; 12,80]	0,5215	
Gender	Female	344	70 (20,3)	355	53 (14,9)	1,36 [0,99 ; 1,89]	1,46 [0,98 ; 2,16];	5,42 [-0,22 ; 11,06]	0,0735	0,0987
	Male	199	26 (13,1)	191	30 (15,7)	0,83 [0,51 ; 1,35]	0,81 [0,46 ; 1,42];	-2,64 [-9,61 ; 4,33]	0,4737	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	50 (19,4)	251	35 (13,9)	1,39 [0,94 ; 2,06]	1,48 [0,93 ; 2,38];	5,44 [-1,02 ; 11,89]	0,1221	0,2097
	0	284	46 (16,2)	291	48 (16,5)	0,98 [0,68 ; 1,42]	0,98 [0,63 ; 1,52];	-0,30 [-6,34 ; 5,75]	1,0000	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	33 (14,7)	201	27 (13,4)	1,10 [0,68 ; 1,76]	1,11 [0,64 ; 1,93];	1,30 [-5,32 ; 7,91]	0,7806	0,4793
		224	33 (14,7)	201	27 (13,4)	1,10 [0,68 ; 1,76]	1,11 [0,64 ; 1,93];	1,30 [-5,32 ; 7,91]	0,7806	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to study start		224	33 (14,7)	201	27 (13,4)	1,10 [0,68 ; 1,76]	1,11 [0,64 ; 1,93];	1,30 [-5,32 ; 7,91]	0,7806	
		224	33 (14,7)	201	27 (13,4)	1,10 [0,68 ; 1,76]	1,11 [0,64 ; 1,93];	1,30 [-5,32 ; 7,91]	0,7806	
	>=3	84	22 (26,2)	98	18 (18,4)	1,43 [0,82 ; 2,47]	1,58 [0,78 ; 3,19];	7,82 [-4,31 ; 19,95]	0,2145	
		84	22 (26,2)	98	18 (18,4)	1,43 [0,82 ; 2,47]	1,58 [0,78 ; 3,19];	7,82 [-4,31 ; 19,95]	0,2145	
		84	22 (26,2)	98	18 (18,4)	1,43 [0,82 ; 2,47]	1,58 [0,78 ; 3,19];	7,82 [-4,31 ; 19,95]	0,2145	
		84	22 (26,2)	98	18 (18,4)	1,43 [0,82 ; 2,47]	1,58 [0,78 ; 3,19];	7,82 [-4,31 ; 19,95]	0,2145	
	2	235	41 (17,4)	247	38 (15,4)	1,13 [0,76 ; 1,70]	1,16 [0,72 ; 1,88];	2,06 [-4,56 ; 8,68]	0,6227	
		235	41 (17,4)	247	38 (15,4)	1,13 [0,76 ; 1,70]	1,16 [0,72 ; 1,88];	2,06 [-4,56 ; 8,68]	0,6227	
235		41 (17,4)	247	38 (15,4)	1,13 [0,76 ; 1,70]	1,16 [0,72 ; 1,88];	2,06 [-4,56 ; 8,68]	0,6227		
235		41 (17,4)	247	38 (15,4)	1,13 [0,76 ; 1,70]	1,16 [0,72 ; 1,88];	2,06 [-4,56 ; 8,68]	0,6227		
Race	Other	10	1 (10,0)	12	2 (16,7)	0,60 [0,06 ; 5,69]	0,56 [0,04 ; 7,21];	-6,67 [-34,78 ; 21,45]	1,0000	0,5617
	White	533	95 (17,8)	534	81 (15,2)	1,18 [0,90 ; 1,54]	1,21 [0,88 ; 1,68];	2,66 [-1,80 ; 7,11]	0,2492	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	62 (18,0)	377	61 (16,2)	1,11 [0,80 ; 1,53]	1,13 [0,77 ; 1,67];	1,79 [-3,71 ; 7,29]	0,5528	0,5691
	Yes	198	34 (17,2)	169	22 (13,0)	1,32 [0,80 ; 2,16]	1,39 [0,78 ; 2,48];	4,15 [-3,15 ; 11,46]	0,3091	
Region	Eastern Europe	490	91 (18,6)	493	81 (16,4)	1,13 [0,86 ; 1,48]	1,16 [0,83 ; 1,61];	2,14 [-2,61 ; 6,89]	0,4016	0,3374
	USA and Western Europe	53	5 (9,4)	53	2 (3,8)	2,50 [0,51 ; 12,32]	2,66 [0,49 ; 14,35];	5,66 [-3,73 ; 15,05]	0,4370	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Endpunkt: FIS (Responderanalyse)

Tabelle 4-407: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der kognitiven Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	29 (8,9)	302	32 (10,6)	0,84 [0,52 ; 1,35]	0,82 [0,49 ; 1,40];	-1,70 [-6,35 ; 2,95]	0,5020	0,6097
	>= 38 years	217	31 (14,3)	244	35 (14,3)	1,00 [0,64 ; 1,56]	1,00 [0,59 ; 1,68];	-0,06 [-6,46 ; 6,35]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	44 (10,5)	414	51 (12,3)	0,85 [0,58 ; 1,25]	0,84 [0,55 ; 1,29];	-1,79 [-6,11 ; 2,53]	0,4463	0,5815
	>3.5	125	16 (12,8)	132	16 (12,1)	1,06 [0,55 ; 2,02]	1,06 [0,51 ; 2,23];	0,68 [-7,40 ; 8,76]	1,0000	
Gender	Female	344	37 (10,8)	355	44 (12,4)	0,87 [0,58 ; 1,31]	0,85 [0,54 ; 1,36];	-1,64 [-6,38 ; 3,10]	0,5550	0,7723
	Male	199	23 (11,6)	191	23 (12,0)	0,96 [0,56 ; 1,65]	0,95 [0,52 ; 1,77];	-0,48 [-6,89 ; 5,92]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	25 (9,7)	251	25 (10,0)	0,97 [0,57 ; 1,65]	0,97 [0,54 ; 1,74];	-0,27 [-5,44 ; 4,90]	1,0000	0,6438
	0	284	34 (12,0)	291	42 (14,4)	0,83 [0,54 ; 1,26]	0,81 [0,50 ; 1,31];	-2,46 [-7,99 ; 3,07]	0,3919	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses	<=1	224	25 (11,2)	201	29 (14,4)	0,77 [0,47 ; 1,28]	0,75 [0,42 ; 1,32];	-3,27 [-9,64 ; 3,10]	0,3816	0,0482

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
experienced in the 2 years prior to study start		224	25 (11,2)	201	29 (14,4)	0,77 [0,47 ; 1,28]	0,75 [0,42 ; 1,32];	-3,27 [-9,64 ; 3,10]	0,3816	
		224	25 (11,2)	201	29 (14,4)	0,77 [0,47 ; 1,28]	0,75 [0,42 ; 1,32];	-3,27 [-9,64 ; 3,10]	0,3816	
		224	25 (11,2)	201	29 (14,4)	0,77 [0,47 ; 1,28]	0,75 [0,42 ; 1,32];	-3,27 [-9,64 ; 3,10]	0,3816	
		>=3	84	14 (16,7)	98	8 (8,2)	2,04 [0,90 ; 4,63]	2,25 [0,89 ; 5,66];	8,50 [-1,14 ; 18,14]	0,1096
		84	14 (16,7)	98	8 (8,2)	2,04 [0,90 ; 4,63]	2,25 [0,89 ; 5,66];	8,50 [-1,14 ; 18,14]	0,1096	
		84	14 (16,7)	98	8 (8,2)	2,04 [0,90 ; 4,63]	2,25 [0,89 ; 5,66];	8,50 [-1,14 ; 18,14]	0,1096	
		84	14 (16,7)	98	8 (8,2)	2,04 [0,90 ; 4,63]	2,25 [0,89 ; 5,66];	8,50 [-1,14 ; 18,14]	0,1096	
	2	235	21 (8,9)	247	30 (12,1)	0,74 [0,43 ; 1,25]	0,71 [0,39 ; 1,28];	-3,21 [-8,68 ; 2,26]	0,3002	
		235	21 (8,9)	247	30 (12,1)	0,74 [0,43 ; 1,25]	0,71 [0,39 ; 1,28];	-3,21 [-8,68 ; 2,26]	0,3002	
		235	21 (8,9)	247	30 (12,1)	0,74 [0,43 ; 1,25]	0,71 [0,39 ; 1,28];	-3,21 [-8,68 ; 2,26]	0,3002	
		235	21 (8,9)	247	30 (12,1)	0,74 [0,43 ; 1,25]	0,71 [0,39 ; 1,28];	-3,21 [-8,68 ; 2,26]	0,3002	
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,39 [0,02 ; 8,73]	0,37 [0,01 ; 9,98];	-6,99 [-28,28 ; 14,29]	0,4928

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
	White	533	60 (11,3)	534	66 (12,4)	0,91 [0,66 ; 1,26]	0,90 [0,62 ; 1,31];	-1,10 [-4,97 ; 2,77]	0,6354	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	39 (11,3)	377	46 (12,2)	0,93 [0,62 ; 1,38]	0,92 [0,58 ; 1,44];	-0,90 [-5,60 ; 3,80]	0,7300	0,8178
	Yes	198	21 (10,6)	169	21 (12,4)	0,85 [0,48 ; 1,51]	0,84 [0,44 ; 1,59];	-1,82 [-8,39 ; 4,75]	0,6239	
Region	Eastern Europe	490	57 (11,6)	493	60 (12,2)	0,96 [0,68 ; 1,34]	0,95 [0,65 ; 1,40];	-0,54 [-4,59 ; 3,51]	0,8440	0,2424
	USA and Western Europe	53	3 (5,7)	53	7 (13,2)	0,43 [0,12 ; 1,57]	0,39 [0,10 ; 1,62];	-7,55 [-18,58 ; 3,49]	0,3194	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-408: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der kognitiven Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Age	< 38 years	326	85 (26,1)	302	61 (20,2)	1,29 [0,97 ; 1,72]	1,39 [0,96 ; 2,03];	5,87 [-0,70 ; 12,45]	0,0891	0,6111
	>= 38 years	217	50 (23,0)	244	49 (20,1)	1,15 [0,81 ; 1,63]	1,19 [0,76 ; 1,86];	2,96 [-4,57 ; 10,49]	0,4957	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	108 (25,8)	414	80 (19,3)	1,34 [1,04 ; 1,73]	1,45 [1,05 ; 2,02];	6,51 [0,85 ; 12,18]	0,0255	0,2036
	>3.5	125	27 (21,6)	132	30 (22,7)	0,95 [0,60 ; 1,50]	0,94 [0,52 ; 1,69];	-1,13 [-11,28 ; 9,03]	0,8811	
Gender	Female	344	93 (27,0)	355	76 (21,4)	1,26 [0,97 ; 1,64]	1,36 [0,96 ; 1,93];	5,63 [-0,72 ; 11,97]	0,0932	0,7991
	Male	199	42 (21,1)	191	34 (17,8)	1,19 [0,79 ; 1,78]	1,24 [0,75 ; 2,04];	3,30 [-4,54 ; 11,15]	0,4443	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	70 (27,1)	251	57 (22,7)	1,19 [0,88 ; 1,62]	1,27 [0,85 ; 1,90];	4,42 [-3,08 ; 11,93]	0,2612	0,7600
	0	284	65 (22,9)	291	52 (17,9)	1,28 [0,92 ; 1,77]	1,36 [0,91 ; 2,05];	5,02 [-1,56 ; 11,59]	0,1475	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	58 (25,9)	201	34 (16,9)	1,53 [1,05 ; 2,23]	1,72 [1,07 ; 2,76];	8,98 [1,25 ; 16,71]	0,0256	0,4057
		224	58 (25,9)	201	34 (16,9)	1,53 [1,05 ; 2,23]	1,72 [1,07 ; 2,76];	8,98 [1,25 ; 16,71]	0,0256	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patien ts with event n (%)	N	Patien ts with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	58 (25,9)	201	34 (16,9)	1,53 [1,05 ; 2,23]	1,72 [1,07 ; 2,76];	8,98 [1,25 ; 16,71]	0,0256		
		224	58 (25,9)	201	34 (16,9)	1,53 [1,05 ; 2,23]	1,72 [1,07 ; 2,76];	8,98 [1,25 ; 16,71]	0,0256		
		>=3	84	22 (26,2)	98	22 (22,4)	1,17 [0,70 ; 1,95]	1,23 [0,62 ; 2,42];	3,74 [-8,77 ; 16,26]	0,6045	
		84	22 (26,2)	98	22 (22,4)	1,17 [0,70 ; 1,95]	1,23 [0,62 ; 2,42];	3,74 [-8,77 ; 16,26]	0,6045		
	84	22 (26,2)	98	22 (22,4)	1,17 [0,70 ; 1,95]	1,23 [0,62 ; 2,42];	3,74 [-8,77 ; 16,26]	0,6045			
	84	22 (26,2)	98	22 (22,4)	1,17 [0,70 ; 1,95]	1,23 [0,62 ; 2,42];	3,74 [-8,77 ; 16,26]	0,6045			
	2	235	55 (23,4)	247	54 (21,9)	1,07 [0,77 ; 1,49]	1,09 [0,71 ; 1,67];	1,54 [-5,93 ; 9,02]	0,7441		
	235	55 (23,4)	247	54 (21,9)	1,07 [0,77 ; 1,49]	1,09 [0,71 ; 1,67];	1,54 [-5,93 ; 9,02]	0,7441			
	235	55 (23,4)	247	54 (21,9)	1,07 [0,77 ; 1,49]	1,09 [0,71 ; 1,67];	1,54 [-5,93 ; 9,02]	0,7441			
	235	55 (23,4)	247	54 (21,9)	1,07 [0,77 ; 1,49]	1,09 [0,71 ; 1,67];	1,54 [-5,93 ; 9,02]	0,7441			
	Race	Other	10	5 (50,0)	12	2 (16,7)	3,00 [0,73 ; 12,27]	5,00 [0,70 ; 35,50];	33,33 [-4,15 ; 70,82]	0,1718	0,2117
		White	533	130 (24,4)	534	108 (20,2)	1,21 [0,96 ; 1,51]	1,27 [0,95 ; 1,70];	4,17 [-0,82 ; 9,16]	0,1061	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	82 (23,8)	377	74 (19,6)	1,21 [0,92 ; 1,60]	1,28 [0,90 ; 1,82];	4,14 [-1,88 ; 10,16]	0,2050	0,8757
	Yes	198	53 (26,8)	169	36 (21,3)	1,26 [0,87 ; 1,82]	1,35 [0,83 ; 2,19];	5,47 [-3,26 ; 14,19]	0,2715	
Region	Eastern Europe	490	122 (24,9)	493	103 (20,9)	1,19 [0,95 ; 1,50]	1,26 [0,93 ; 1,69];	4,01 [-1,24 ; 9,25]	0,1492	0,3173
	USA and Western Europe	53	13 (24,5)	53	7 (13,2)	1,86 [0,80 ; 4,29]	2,14 [0,78 ; 5,87];	11,32 [-3,42 ; 26,06]	0,2139	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-409: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	26 (8,0)	302	41 (13,6)	0,59 [0,37 ; 0,94]	0,55 [0,33 ; 0,93];	-5,60 [-10,46 ; -0,75]	0,0275	0,1226
	>= 38 years	217	32 (14,7)	244	37 (15,2)	0,97 [0,63 ; 1,50]	0,97 [0,58 ; 1,62];	-0,42 [-6,94 ; 6,10]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	44 (10,5)	414	60 (14,5)	0,73 [0,50 ; 1,05]	0,69 [0,46 ; 1,05];	-3,97 [-8,46 ; 0,52]	0,0936	0,7481
	>3.5	125	14 (11,2)	132	18 (13,6)	0,82 [0,43 ; 1,58]	0,80 [0,38 ; 1,68];	-2,44 [-10,49 ; 5,62]	0,5766	
Gender	Female	344	39 (11,3)	355	48 (13,5)	0,84 [0,56 ; 1,25]	0,82 [0,52 ; 1,28];	-2,18 [-7,07 ; 2,70]	0,4230	0,3470
	Male	199	19 (9,5)	191	30 (15,7)	0,61 [0,35 ; 1,04]	0,57 [0,31 ; 1,05];	-6,16 [-12,74 ; 0,42]	0,0690	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	23 (8,9)	251	30 (12,0)	0,75 [0,45 ; 1,25]	0,72 [0,41 ; 1,28];	-3,04 [-8,35 ; 2,27]	0,3100	0,9352
	0	284	34 (12,0)	291	48 (16,5)	0,73 [0,48 ; 1,09]	0,69 [0,43 ; 1,11];	-4,52 [-10,22 ; 1,17]	0,1520	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	22 (9,8)	201	31 (15,4)	0,64 [0,38 ; 1,06]	0,60 [0,33 ; 1,07];	-5,60 [-11,94 ; 0,73]	0,1052	0,2299
		224	22 (9,8)	201	31 (15,4)	0,64 [0,38 ; 1,06]	0,60 [0,33 ; 1,07];	-5,60 [-11,94 ; 0,73]	0,1052	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	22 (9,8)	201	31 (15,4)	0,64 [0,38 ; 1,06]	0,60 [0,33 ; 1,07];	-5,60 [-11,94 ; 0,73]	0,1052		
		224	22 (9,8)	201	31 (15,4)	0,64 [0,38 ; 1,06]	0,60 [0,33 ; 1,07];	-5,60 [-11,94 ; 0,73]	0,1052		
	>=3	84	13 (15,5)	98	14 (14,3)	1,08 [0,54 ; 2,17]	1,10 [0,48 ; 2,49];	1,19 [-9,19 ; 11,57]	0,8373		
		84	13 (15,5)	98	14 (14,3)	1,08 [0,54 ; 2,17]	1,10 [0,48 ; 2,49];	1,19 [-9,19 ; 11,57]	0,8373		
		84	13 (15,5)	98	14 (14,3)	1,08 [0,54 ; 2,17]	1,10 [0,48 ; 2,49];	1,19 [-9,19 ; 11,57]	0,8373		
		84	13 (15,5)	98	14 (14,3)	1,08 [0,54 ; 2,17]	1,10 [0,48 ; 2,49];	1,19 [-9,19 ; 11,57]	0,8373		
	2	235	23 (9,8)	247	33 (13,4)	0,73 [0,44 ; 1,21]	0,70 [0,40 ; 1,24];	-3,57 [-9,27 ; 2,12]	0,2560		
		235	23 (9,8)	247	33 (13,4)	0,73 [0,44 ; 1,21]	0,70 [0,40 ; 1,24];	-3,57 [-9,27 ; 2,12]	0,2560		
		235	23 (9,8)	247	33 (13,4)	0,73 [0,44 ; 1,21]	0,70 [0,40 ; 1,24];	-3,57 [-9,27 ; 2,12]	0,2560		
		235	23 (9,8)	247	33 (13,4)	0,73 [0,44 ; 1,21]	0,70 [0,40 ; 1,24];	-3,57 [-9,27 ; 2,12]	0,2560		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	2 (16,7)	0,24 [0,01 ; 4,42]	0,20 [0,01 ; 4,69];	-14,69 [- 39,39 ; 10,02]	0,4805	0,9747
		White	533	58 (10,9)	534	76 (14,2)	0,76 [0,56 ; 1,05]	0,74 [0,51 ; 1,06];	-3,35 [-7,32 ; 0,62]	0,1161	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	41 (11,9)	377	54 (14,3)	0,83 [0,57 ; 1,21]	0,81 [0,52 ; 1,25]	-2,44 [-7,36 ; 2,48]	0,3782	0,3753
	Yes	198	17 (8,6)	169	24 (14,2)	0,60 [0,34 ; 1,09]	0,57 [0,29 ; 1,10]	-5,62 [-12,17 ; 0,94]	0,0981	
Region	Eastern Europe	490	54 (11,0)	493	68 (13,8)	0,80 [0,57 ; 1,12]	0,77 [0,53 ; 1,13]	-2,77 [-6,89 ; 1,34]	0,2087	0,2375
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	10 (18,9)	0,40 [0,13 ; 1,20]	0,35 [0,10 ; 1,20]	-11,32 [-24,03 ; 1,39]	0,1497	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-410: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	111 (34,0)	302	67 (22,2)	1,53 [1,18 ; 1,99]	1,81 [1,27 ; 2,58];	11,86 [4,91 ; 18,82]	0,0010	0,0169
	>= 38 years	217	50 (23,0)	244	61 (25,0)	0,92 [0,67 ; 1,28]	0,90 [0,59 ; 1,38];	-1,96 [-9,76 ; 5,85]	0,6631	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	127 (30,4)	414	92 (22,2)	1,37 [1,08 ; 1,72]	1,53 [1,12 ; 2,09];	8,16 [2,20 ; 14,12]	0,0093	0,1818
	>3.5	125	34 (27,2)	132	36 (27,3)	1,00 [0,67 ; 1,49]	1,00 [0,58 ; 1,73];	-0,07 [-10,96 ; 10,82]	1,0000	
Gender	Female	344	98 (28,5)	355	80 (22,5)	1,26 [0,98 ; 1,63]	1,37 [0,97 ; 1,93];	5,95 [-0,50 ; 12,41]	0,0823	0,9866
	Male	199	63 (31,7)	191	48 (25,1)	1,26 [0,92 ; 1,73]	1,38 [0,89 ; 2,15];	6,53 [-2,39 ; 15,45]	0,1781	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	85 (32,9)	251	62 (24,7)	1,33 [1,01 ; 1,76]	1,50 [1,02 ; 2,21];	8,24 [0,41 ; 16,08]	0,0502	0,6543
	0	284	76 (26,8)	291	64 (22,0)	1,22 [0,91 ; 1,63]	1,30 [0,88 ; 1,90];	4,77 [-2,24 ; 11,78]	0,2066	
	NA	1	0 (0,0)	4	2 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	55 (24,6)	201	36 (17,9)	1,37 [0,94 ; 1,99]	1,49 [0,93 ; 2,39];	6,64 [-1,09 ; 14,38]	0,0990	0,4007
		224	55 (24,6)	201	36 (17,9)	1,37 [0,94 ; 1,99]	1,49 [0,93 ; 2,39];	6,64 [-1,09 ; 14,38]	0,0990	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	55 (24,6)	201	36 (17,9)	1,37 [0,94 ; 1,99]	1,49 [0,93 ; 2,39];	6,64 [-1,09 ; 14,38]	0,0990		
		224	55 (24,6)	201	36 (17,9)	1,37 [0,94 ; 1,99]	1,49 [0,93 ; 2,39];	6,64 [-1,09 ; 14,38]	0,0990		
		>=3	84	36 (42,9)	98	24 (24,5)	1,75 [1,14 ; 2,68]	2,31 [1,23 ; 4,35];	18,37 [4,78 ; 31,95]	0,0113	
		84	36 (42,9)	98	24 (24,5)	1,75 [1,14 ; 2,68]	2,31 [1,23 ; 4,35];	18,37 [4,78 ; 31,95]	0,0113		
		84	36 (42,9)	98	24 (24,5)	1,75 [1,14 ; 2,68]	2,31 [1,23 ; 4,35];	18,37 [4,78 ; 31,95]	0,0113		
		84	36 (42,9)	98	24 (24,5)	1,75 [1,14 ; 2,68]	2,31 [1,23 ; 4,35];	18,37 [4,78 ; 31,95]	0,0113		
	2	235	70 (29,8)	247	68 (27,5)	1,08 [0,82 ; 1,43]	1,12 [0,75 ; 1,66];	2,26 [-5,82 ; 10,33]	0,6149		
		235	70 (29,8)	247	68 (27,5)	1,08 [0,82 ; 1,43]	1,12 [0,75 ; 1,66];	2,26 [-5,82 ; 10,33]	0,6149		
	235	70 (29,8)	247	68 (27,5)	1,08 [0,82 ; 1,43]	1,12 [0,75 ; 1,66];	2,26 [-5,82 ; 10,33]	0,6149			
	235	70 (29,8)	247	68 (27,5)	1,08 [0,82 ; 1,43]	1,12 [0,75 ; 1,66];	2,26 [-5,82 ; 10,33]	0,6149			
Race	Other	10	3 (30,0)	12	2 (16,7)	1,80 [0,37 ; 8,74]	2,14 [0,28 ; 16,37];	13,33 [-22,04 ; 48,71]	0,6241	0,6588	
	White	533	158 (29,6)	534	126 (23,6)	1,26 [1,03 ; 1,54]	1,36 [1,04 ; 1,79];	6,05 [0,76 ; 11,34]	0,0267		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	99 (28,7)	377	84 (22,3)	1,29 [1,00 ; 1,66]	1,40 [1,00 ; 1,97];	6,41 [0,06 ; 12,77]	0,0494	0,7457
	Yes	198	62 (31,3)	169	44 (26,0)	1,20 [0,87 ; 1,67]	1,30 [0,82 ; 2,04];	5,28 [-3,97 ; 14,52]	0,2989	
Region	Eastern Europe	490	153 (31,2)	493	124 (25,2)	1,24 [1,02 ; 1,52]	1,35 [1,02 ; 1,79];	6,07 [0,46 ; 11,69]	0,0397	0,4198
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	53	4 (7,5)	2,00 [0,64 ; 6,24]	2,18 [0,61 ; 7,73];	7,55 [-4,43 ; 19,52]	0,3585	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-411: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung in der sozialen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	30 (9,2)	302	31 (10,3)	0,90 [0,56 ; 1,44]	0,89 [0,52 ; 1,50];	-1,06 [-5,71 ; 3,58]	0,6872	0,5131
	>= 38 years	217	29 (13,4)	244	29 (11,9)	1,12 [0,69 ; 1,82]	1,14 [0,66 ; 1,98];	1,48 [-4,60 ; 7,56]	0,6742	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	40 (9,6)	414	46 (11,1)	0,86 [0,58 ; 1,29]	0,85 [0,54 ; 1,32];	-1,54 [-5,68 ; 2,60]	0,4956	0,1903
	>3.5	125	19 (15,2)	132	14 (10,6)	1,43 [0,75 ; 2,73]	1,51 [0,72 ; 3,16];	4,59 [-3,60 ; 12,79]	0,3512	
Gender	Female	344	42 (12,2)	355	40 (11,3)	1,08 [0,72 ; 1,63]	1,10 [0,69 ; 1,74];	0,94 [-3,83 ; 5,72]	0,7254	0,4518
	Male	199	17 (8,5)	191	20 (10,5)	0,82 [0,44 ; 1,51]	0,80 [0,40 ; 1,58];	-1,93 [-7,75 ; 3,90]	0,6049	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	26 (10,1)	251	25 (10,0)	1,01 [0,60 ; 1,70]	1,01 [0,57 ; 1,81];	0,12 [-5,10 ; 5,33]	1,0000	0,8952
	0	284	33 (11,6)	291	35 (12,0)	0,97 [0,62 ; 1,51]	0,96 [0,58 ; 1,60];	-0,41 [-5,69 ; 4,87]	0,8979	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	22 (9,8)	201	25 (12,4)	0,79 [0,46 ; 1,36]	0,77 [0,42 ; 1,41];	-2,62 [-8,62 ; 3,38]	0,4399	0,0152
		224	22 (9,8)	201	25 (12,4)	0,79 [0,46 ; 1,36]	0,77 [0,42 ; 1,41];	-2,62 [-8,62 ; 3,38]	0,4399	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	224	22 (9,8)	201	25 (12,4)	0,79 [0,46 ; 1,36]	0,77 [0,42 ; 1,41];	-2,62 [-8,62 ; 3,38]	0,4399	
		224	22 (9,8)	201	25 (12,4)	0,79 [0,46 ; 1,36]	0,77 [0,42 ; 1,41];	-2,62 [-8,62 ; 3,38]	0,4399	
		84	15 (17,9)	98	6 (6,1)	2,92 [1,18 ; 7,18]	3,33 [1,23 ; 9,03];	11,73 [2,27 ; 21,20]	0,0188	
		84	15 (17,9)	98	6 (6,1)	2,92 [1,18 ; 7,18]	3,33 [1,23 ; 9,03];	11,73 [2,27 ; 21,20]	0,0188	
	2	84	15 (17,9)	98	6 (6,1)	2,92 [1,18 ; 7,18]	3,33 [1,23 ; 9,03];	11,73 [2,27 ; 21,20]	0,0188	
		84	15 (17,9)	98	6 (6,1)	2,92 [1,18 ; 7,18]	3,33 [1,23 ; 9,03];	11,73 [2,27 ; 21,20]	0,0188	
		235	22 (9,4)	247	29 (11,7)	0,80 [0,47 ; 1,35]	0,78 [0,43 ; 1,39];	-2,38 [-7,86 ; 3,10]	0,4596	
		235	22 (9,4)	247	29 (11,7)	0,80 [0,47 ; 1,35]	0,78 [0,43 ; 1,39];	-2,38 [-7,86 ; 3,10]	0,4596	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,39 [0,02 ; 8,73]	0,37 [0,01 ; 9,98];	-6,99 [-28,28 ; 14,29]	0,4928	0,9755
	White	533	59 (11,1)	534	59 (11,0)	1,00 [0,71 ; 1,41]	1,00 [0,68 ; 1,47];	0,02 [-3,74 ; 3,78]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	35 (10,1)	377	41 (10,9)	0,93 [0,61 ; 1,43]	0,93 [0,57 ; 1,49];	-0,73 [-5,21 ; 3,74]	0,8086	0,6895
	Yes	198	24 (12,1)	169	19 (11,2)	1,08 [0,61 ; 1,90]	1,09 [0,57 ; 2,07];	0,88 [-5,71 ; 7,46]	0,8712	
Region	Eastern Europe	490	56 (11,4)	493	53 (10,8)	1,06 [0,75 ; 1,51]	1,07 [0,72 ; 1,60];	0,68 [-3,25 ; 4,60]	0,7612	0,1867
	USA and Western Europe	53	3 (5,7)	53	7 (13,2)	0,43 [0,12 ; 1,57]	0,39 [0,10 ; 1,62];	-7,55 [-18,58 ; 3,49]	0,3194	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-412: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung in der sozialen Dimension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	80 (24,5)	302	56 (18,5)	1,32 [0,98 ; 1,79]	1,43 [0,97 ; 2,10];	6,00 [-0,41 ; 12,40]	0,0808	0,3046
	>= 38 years	217	34 (15,7)	244	38 (15,6)	1,01 [0,66 ; 1,54]	1,01 [0,61 ; 1,67];	0,09 [-6,55 ; 6,73]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	91 (21,8)	414	66 (15,9)	1,37 [1,03 ; 1,82]	1,47 [1,03 ; 2,08];	5,83 [0,53 ; 11,13]	0,0336	0,1204
	>3.5	125	23 (18,4)	132	28 (21,2)	0,87 [0,53 ; 1,42]	0,84 [0,45 ; 1,55];	-2,81 [-12,55 ; 6,92]	0,6398	
Gender	Female	344	78 (22,7)	355	62 (17,5)	1,30 [0,96 ; 1,75]	1,39 [0,95 ; 2,01];	5,21 [-0,72 ; 11,14]	0,0895	0,4931
	Male	199	36 (18,1)	191	32 (16,8)	1,08 [0,70 ; 1,66]	1,10 [0,65 ; 1,85];	1,34 [-6,19 ; 8,86]	0,7900	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	58 (22,5)	251	51 (20,3)	1,11 [0,79 ; 1,54]	1,14 [0,74 ; 1,74];	2,16 [-4,96 ; 9,28]	0,5897	0,4044
	0	284	56 (19,7)	291	42 (14,4)	1,37 [0,95 ; 1,97]	1,46 [0,94 ; 2,26];	5,29 [-0,86 ; 11,43]	0,0972	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	41 (18,3)	201	27 (13,4)	1,36 [0,87 ; 2,13]	1,44 [0,85 ; 2,45];	4,87 [-2,05 ; 11,79]	0,1867	0,9171
		224	41 (18,3)	201	27 (13,4)	1,36 [0,87 ; 2,13]	1,44 [0,85 ; 2,45];	4,87 [-2,05 ; 11,79]	0,1867	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO					
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction	
prior to study start		224	41 (18,3)	201	27 (13,4)	1,36 [0,87 ; 2,13]	1,44 [0,85 ; 2,45];	4,87 [-2,05 ; 11,79]	0,1867		
		224	41 (18,3)	201	27 (13,4)	1,36 [0,87 ; 2,13]	1,44 [0,85 ; 2,45];	4,87 [-2,05 ; 11,79]	0,1867		
		>=3	84	29 (34,5)	98	24 (24,5)	1,41 [0,89 ; 2,22]	1,63 [0,85 ; 3,09];	10,03 [-3,23 ; 23,30]	0,1449	
		84	29 (34,5)	98	24 (24,5)	1,41 [0,89 ; 2,22]	1,63 [0,85 ; 3,09];	10,03 [-3,23 ; 23,30]	0,1449		
	84	29 (34,5)	98	24 (24,5)	1,41 [0,89 ; 2,22]	1,63 [0,85 ; 3,09];	10,03 [-3,23 ; 23,30]	0,1449			
	84	29 (34,5)	98	24 (24,5)	1,41 [0,89 ; 2,22]	1,63 [0,85 ; 3,09];	10,03 [-3,23 ; 23,30]	0,1449			
	2	235	44 (18,7)	247	43 (17,4)	1,08 [0,74 ; 1,57]	1,09 [0,69 ; 1,74];	1,31 [-5,56 ; 8,19]	0,7237		
	235	44 (18,7)	247	43 (17,4)	1,08 [0,74 ; 1,57]	1,09 [0,69 ; 1,74];	1,31 [-5,56 ; 8,19]	0,7237			
	235	44 (18,7)	247	43 (17,4)	1,08 [0,74 ; 1,57]	1,09 [0,69 ; 1,74];	1,31 [-5,56 ; 8,19]	0,7237			
	235	44 (18,7)	247	43 (17,4)	1,08 [0,74 ; 1,57]	1,09 [0,69 ; 1,74];	1,31 [-5,56 ; 8,19]	0,7237			
	Race	Other	10	3 (30,0)	12	2 (16,7)	1,80 [0,37 ; 8,74]	2,14 [0,28 ; 16,37];	13,33 [-22,04 ; 48,71]	0,6241	0,6264
		White	533	111 (20,8)	534	92 (17,2)	1,21 [0,94 ; 1,55]	1,26 [0,93 ; 1,72];	3,60 [-1,11 ; 8,30]	0,1390	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	68 (19,7)	377	64 (17,0)	1,16 [0,85 ; 1,58]	1,20 [0,82 ; 1,75];	2,73 [-2,92 ; 8,39]	0,3858	0,6489
	Yes	198	46 (23,2)	169	30 (17,8)	1,31 [0,87 ; 1,98]	1,40 [0,84 ; 2,35];	5,48 [-2,75 ; 13,71]	0,2447	
Region	Eastern Europe	490	108 (22,0)	493	91 (18,5)	1,19 [0,93 ; 1,53]	1,25 [0,91 ; 1,71];	3,58 [-1,44 ; 8,60]	0,1773	0,4569
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	3 (5,7)	2,00 [0,53 ; 7,58]	2,13 [0,50 ; 9,00];	5,66 [-4,90 ; 16,22]	0,4882	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-413: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verschlechterung im Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	25 (7,7)	302	27 (8,9)	0,86 [0,51 ; 1,44]	0,85 [0,48 ; 1,49];	-1,27 [-5,60 ; 3,05]	0,5665	0,5241
	>= 38 years	217	27 (12,4)	244	28 (11,5)	1,08 [0,66 ; 1,78]	1,10 [0,62 ; 1,93];	0,97 [-4,97 ; 6,91]	0,7749	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	37 (8,9)	414	42 (10,1)	0,87 [0,57 ; 1,33]	0,86 [0,54 ; 1,37];	-1,29 [-5,28 ; 2,69]	0,5556	0,4244
	>3.5	125	15 (12,0)	132	13 (9,8)	1,22 [0,60 ; 2,46]	1,25 [0,57 ; 2,74];	2,15 [-5,48 ; 9,79]	0,6896	
Gender	Female	344	37 (10,8)	355	35 (9,9)	1,09 [0,70 ; 1,69]	1,10 [0,68 ; 1,79];	0,90 [-3,61 ; 5,41]	0,7107	0,2941
	Male	199	15 (7,5)	191	20 (10,5)	0,72 [0,38 ; 1,36]	0,70 [0,35 ; 1,41];	-2,93 [-8,62 ; 2,75]	0,3764	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	22 (8,5)	251	22 (8,8)	0,97 [0,55 ; 1,71]	0,97 [0,52 ; 1,80];	-0,24 [-5,12 ; 4,65]	1,0000	0,8371
	0	284	29 (10,2)	291	33 (11,3)	0,90 [0,56 ; 1,44]	0,89 [0,52 ; 1,51];	-1,13 [-6,20 ; 3,94]	0,6885	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	21 (9,4)	201	23 (11,4)	0,82 [0,47 ; 1,43]	0,80 [0,43 ; 1,50];	-2,07 [-7,89 ; 3,76]	0,5257	0,0609
		224	21 (9,4)	201	23 (11,4)	0,82 [0,47 ; 1,43]	0,80 [0,43 ; 1,50];	-2,07 [-7,89 ; 3,76]	0,5257	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	21 (9,4)	201	23 (11,4)	0,82 [0,47 ; 1,43]	0,80 [0,43 ; 1,50];	-2,07 [-7,89 ; 3,76]	0,5257	
		224	21 (9,4)	201	23 (11,4)	0,82 [0,47 ; 1,43]	0,80 [0,43 ; 1,50];	-2,07 [-7,89 ; 3,76]	0,5257	
	>=3	84	12 (14,3)	98	6 (6,1)	2,33 [0,92 ; 5,95]	2,56 [0,91 ; 7,14];	8,16 [-0,70 ; 17,02]	0,0825	
		84	12 (14,3)	98	6 (6,1)	2,33 [0,92 ; 5,95]	2,56 [0,91 ; 7,14];	8,16 [-0,70 ; 17,02]	0,0825	
		84	12 (14,3)	98	6 (6,1)	2,33 [0,92 ; 5,95]	2,56 [0,91 ; 7,14];	8,16 [-0,70 ; 17,02]	0,0825	
		84	12 (14,3)	98	6 (6,1)	2,33 [0,92 ; 5,95]	2,56 [0,91 ; 7,14];	8,16 [-0,70 ; 17,02]	0,0825	
	2	235	19 (8,1)	247	26 (10,5)	0,77 [0,44 ; 1,35]	0,75 [0,40 ; 1,39];	-2,44 [-7,62 ; 2,74]	0,4340	
		235	19 (8,1)	247	26 (10,5)	0,77 [0,44 ; 1,35]	0,75 [0,40 ; 1,39];	-2,44 [-7,62 ; 2,74]	0,4340	
		235	19 (8,1)	247	26 (10,5)	0,77 [0,44 ; 1,35]	0,75 [0,40 ; 1,39];	-2,44 [-7,62 ; 2,74]	0,4340	
		235	19 (8,1)	247	26 (10,5)	0,77 [0,44 ; 1,35]	0,75 [0,40 ; 1,39];	-2,44 [-7,62 ; 2,74]	0,4340	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,39 [0,02 ; 8,73]	0,37 [0,01 ; 9,98];	-6,99 [-28,28 ; 14,29]	0,4928	0,9840
	White	533	52 (9,8)	534	54 (10,1)	0,96 [0,67 ; 1,38]	0,96 [0,64 ; 1,44];	-0,36 [-3,95 ; 3,23]	0,9185	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	31 (9,0)	377	35 (9,3)	0,97 [0,61 ; 1,53]	0,96 [0,58 ; 1,60];	-0,30 [-4,50 ; 3,91]	0,8980	0,8386
	Yes	198	21 (10,6)	169	20 (11,8)	0,90 [0,50 ; 1,60]	0,88 [0,46 ; 1,69];	-1,23 [-7,72 ; 5,26]	0,7416	
Region	Eastern Europe	490	49 (10,0)	493	47 (9,5)	1,05 [0,72 ; 1,53]	1,05 [0,69 ; 1,61];	0,47 [-3,25 ; 4,18]	0,8304	0,1296
	USA and Western Europe	53	3 (5,7)	53	8 (15,1)	0,38 [0,11 ; 1,34]	0,34 [0,08 ; 1,35];	-9,43 [-20,91 ; 2,04]	0,2013	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-414: Ergebnisse für den Endpunkt FIS (Responderanalyse) – Verbesserung im Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	85 (26,1)	302	53 (17,5)	1,49 [1,09 ; 2,02]	1,66 [1,13 ; 2,44];	8,52 [2,11 ; 14,94]	0,0120	0,3259
	>= 38 years	217	40 (18,4)	244	39 (16,0)	1,15 [0,77 ; 1,72]	1,19 [0,73 ; 1,93];	2,45 [-4,46 ; 9,36]	0,5364	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	100 (23,9)	414	66 (15,9)	1,50 [1,13 ; 1,98]	1,66 [1,17 ; 2,34];	7,98 [2,58 ; 13,38]	0,0042	0,1768
	>3.5	125	25 (20,0)	132	26 (19,7)	1,02 [0,62 ; 1,66]	1,02 [0,55 ; 1,88];	0,30 [-9,45 ; 10,06]	1,0000	
Gender	Female	344	82 (23,8)	355	60 (16,9)	1,41 [1,05 ; 1,90]	1,54 [1,06 ; 2,23];	6,94 [0,98 ; 12,89]	0,0242	0,7310
	Male	199	43 (21,6)	191	32 (16,8)	1,29 [0,85 ; 1,95]	1,37 [0,82 ; 2,28];	4,85 [-2,94 ; 12,65]	0,2485	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	69 (26,7)	251	47 (18,7)	1,43 [1,03 ; 1,98]	1,58 [1,04 ; 2,41];	8,02 [0,78 ; 15,26]	0,0346	0,7855
	0	284	56 (19,7)	291	43 (14,8)	1,33 [0,93 ; 1,92]	1,42 [0,92 ; 2,19];	4,94 [-1,23 ; 11,11]	0,1231	
	NA	1	0 (0,0)	4	2 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	46 (20,5)	201	25 (12,4)	1,65 [1,05 ; 2,58]	1,82 [1,07 ; 3,09];	8,10 [1,11 ; 15,08]	0,0272	0,8908
		224	46 (20,5)	201	25 (12,4)	1,65 [1,05 ; 2,58]	1,82 [1,07 ; 3,09];	8,10 [1,11 ; 15,08]	0,0272	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	46 (20,5)	201	25 (12,4)	1,65 [1,05 ; 2,58]	1,82 [1,07 ; 3,09];	8,10 [1,11 ; 15,08]	0,0272		
		224	46 (20,5)	201	25 (12,4)	1,65 [1,05 ; 2,58]	1,82 [1,07 ; 3,09];	8,10 [1,11 ; 15,08]	0,0272		
		>=3	84	27 (32,1)	98	20 (20,4)	1,58 [0,96 ; 2,60]	1,85 [0,94 ; 3,62];	11,73 [-1,05 ; 24,52]	0,0894	
		84	27 (32,1)	98	20 (20,4)	1,58 [0,96 ; 2,60]	1,85 [0,94 ; 3,62];	11,73 [-1,05 ; 24,52]	0,0894		
		84	27 (32,1)	98	20 (20,4)	1,58 [0,96 ; 2,60]	1,85 [0,94 ; 3,62];	11,73 [-1,05 ; 24,52]	0,0894		
		84	27 (32,1)	98	20 (20,4)	1,58 [0,96 ; 2,60]	1,85 [0,94 ; 3,62];	11,73 [-1,05 ; 24,52]	0,0894		
	2	235	52 (22,1)	247	47 (19,0)	1,16 [0,82 ; 1,65]	1,21 [0,78 ; 1,88];	3,10 [-4,12 ; 10,32]	0,4307		
		235	52 (22,1)	247	47 (19,0)	1,16 [0,82 ; 1,65]	1,21 [0,78 ; 1,88];	3,10 [-4,12 ; 10,32]	0,4307		
		235	52 (22,1)	247	47 (19,0)	1,16 [0,82 ; 1,65]	1,21 [0,78 ; 1,88];	3,10 [-4,12 ; 10,32]	0,4307		
		235	52 (22,1)	247	47 (19,0)	1,16 [0,82 ; 1,65]	1,21 [0,78 ; 1,88];	3,10 [-4,12 ; 10,32]	0,4307		
	Race	Other	10	3 (30,0)	12	3 (25,0)	1,20 [0,31 ; 4,69]	1,29 [0,20 ; 8,43];	5,00 [-32,51 ; 42,51]	1,0000	0,8488
		White	533	122 (22,9)	534	89 (16,7)	1,37 [1,07 ; 1,76]	1,48 [1,09 ; 2,01];	6,22 [1,46 ; 10,99]	0,0112	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	76 (22,0)	377	58 (15,4)	1,43 [1,05 ; 1,95]	1,55 [1,06 ; 2,27];	6,64 [0,95 ; 12,34]	0,0273	0,5481
	Yes	198	49 (24,7)	169	34 (20,1)	1,23 [0,84 ; 1,81]	1,31 [0,80 ; 2,14];	4,63 [-3,90 ; 13,15]	0,3180	
Region	Eastern Europe	490	117 (23,9)	493	88 (17,8)	1,34 [1,05 ; 1,71]	1,44 [1,06 ; 1,97];	6,03 [0,96 ; 11,09]	0,0227	0,4994
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	53	4 (7,5)	2,00 [0,64 ; 6,24]	2,18 [0,61 ; 7,73];	7,55 [-4,43 ; 19,52]	0,3585	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Endpunkt: SDMT (Responderanalyse)

Tabelle 4-415: Ergebnisse für den Endpunkt SDMT (Responderanalyse) – Verschlechterung im SDMT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Age	< 38 years	326	5 (1,5)	302	3 (1,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
	>= 38 years	217	3 (1,4)	244	4 (1,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	8 (1,9)	414	7 (1,7)	1,13 [0,41 ; 3,09]	1,13 [0,41 ; 3,16];	0,22 [-1,58 ; 2,03]	1,0000	0,9999
	>3.5	125	0 (0,0)	132	0 (0,0)	1,06 [0,02 ; 52,79]	1,06 [0,02 ; 53,61];	0,02 [-1,49 ; 1,53]	1,0000	
Gender	Female	344	6 (1,7)	355	1 (0,3)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
	Male	199	2 (1,0)	191	6 (3,1)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	4 (1,6)	251	4 (1,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	0	284	4 (1,4)	291	3 (1,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Number of relapses	<=1	224	2 (0,9)	201	2 (1,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
experienced in the 2 years prior to study start	>=3	84	2 (2,4)	98	1 (1,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
	2	235	4 (1,7)	247	4 (1,6)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	0 (0,0)	1,18 [0,03 ; 54,81]	1,19 [0,02 ; 65,32];	0,70 [-15,45 ; 16,85]	1,0000	1,0000
	White	533	8 (1,5)	534	7 (1,3)	1,15 [0,42 ; 3,14]	1,15 [0,41 ; 3,19];	0,19 [-1,22 ; 1,60]	0,8021	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	5 (1,4)	377	4 (1,1)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
	Yes	198	3 (1,5)	169	3 (1,8)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	
Region	Eastern Europe	490	7 (1,4)	493	6 (1,2)	1,17 [0,40 ; 3,47]	1,18 [0,39 ; 3,53];	0,21 [-1,22 ; 1,64]	0,7886	0,9154
	USA and Western Europe	53	1 (1,9)	53	1 (1,9)	1,00 [0,06 ; 15,57]	1,00 [0,06 ; 16,42];	0,00 [-5,18 ; 5,18]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-416: Ergebnisse für den Endpunkt *SDMT (Responderanalyse) – Verbesserung im SDMT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	23 (7,1)	302	35 (11,6)	0,61 [0,37 ; 1,01]	0,58 [0,33 ; 1,00];	-4,53 [-9,09 ; 0,02]	0,0541	0,1660
	>= 38 years	217	10 (4,6)	244	9 (3,7)	1,25 [0,52 ; 3,02]	1,26 [0,50 ; 3,16];	0,92 [-2,74 ; 4,58]	0,6461	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	29 (6,9)	414	33 (8,0)	0,87 [0,54 ; 1,41]	0,86 [0,51 ; 1,45];	-1,03 [-4,60 ; 2,54]	0,5993	0,1885
	>3.5	125	4 (3,2)	132	11 (8,3)	0,38 [0,13 ; 1,17]	0,36 [0,11 ; 1,17];	-5,13 [-10,77 ; 0,50]	0,1098	
Gender	Female	344	18 (5,2)	355	30 (8,5)	0,62 [0,35 ; 1,09]	0,60 [0,33 ; 1,09];	-3,22 [-6,95 ; 0,51]	0,1012	0,2705
	Male	199	15 (7,5)	191	14 (7,3)	1,03 [0,51 ; 2,07]	1,03 [0,48 ; 2,20];	0,21 [-5,00 ; 5,42]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	17 (6,6)	251	28 (11,2)	0,59 [0,33 ; 1,05]	0,56 [0,30 ; 1,05];	-4,57 [-9,50 ; 0,37]	0,0855	0,1792
	0	284	16 (5,6)	291	15 (5,2)	1,09 [0,55 ; 2,17]	1,10 [0,53 ; 2,27];	0,48 [-3,21 ; 4,17]	0,8547	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	13 (5,8)	201	16 (8,0)	0,73 [0,36 ; 1,48]	0,71 [0,33 ; 1,52];	-2,16 [-6,99 ; 2,68]	0,4427	0,5182
		224	13 (5,8)	201	16 (8,0)	0,73 [0,36 ; 1,48]	0,71 [0,33 ; 1,52];	-2,16 [-6,99 ; 2,68]	0,4427	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO					
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction	
prior to study start		224	13 (5,8)	201	16 (8,0)	0,73 [0,36 ; 1,48]	0,71 [0,33 ; 1,52];	-2,16 [-6,99 ; 2,68]	0,4427		
		224	13 (5,8)	201	16 (8,0)	0,73 [0,36 ; 1,48]	0,71 [0,33 ; 1,52];	-2,16 [-6,99 ; 2,68]	0,4427		
		>=3	84	5 (6,0)	98	12 (12,2)	0,49 [0,18 ; 1,32]	0,45 [0,15 ; 1,35];	-6,29 [-14,52 ; 1,94]	0,2021	
		84	5 (6,0)	98	12 (12,2)	0,49 [0,18 ; 1,32]	0,45 [0,15 ; 1,35];	-6,29 [-14,52 ; 1,94]	0,2021		
	84	5 (6,0)	98	12 (12,2)	0,49 [0,18 ; 1,32]	0,45 [0,15 ; 1,35];	-6,29 [-14,52 ; 1,94]	0,2021			
	84	5 (6,0)	98	12 (12,2)	0,49 [0,18 ; 1,32]	0,45 [0,15 ; 1,35];	-6,29 [-14,52 ; 1,94]	0,2021			
	2	235	15 (6,4)	247	16 (6,5)	0,99 [0,50 ; 1,95]	0,98 [0,48 ; 2,04];	-0,09 [-4,48 ; 4,29]	1,0000		
	235	15 (6,4)	247	16 (6,5)	0,99 [0,50 ; 1,95]	0,98 [0,48 ; 2,04];	-0,09 [-4,48 ; 4,29]	1,0000			
	235	15 (6,4)	247	16 (6,5)	0,99 [0,50 ; 1,95]	0,98 [0,48 ; 2,04];	-0,09 [-4,48 ; 4,29]	1,0000			
	235	15 (6,4)	247	16 (6,5)	0,99 [0,50 ; 1,95]	0,98 [0,48 ; 2,04];	-0,09 [-4,48 ; 4,29]	1,0000			
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	1 (8,3)	1,20 [0,09 ; 16,84]	1,22 [0,07 ; 22,40];	1,67 [-22,63 ; 25,96]	1,0000	0,7282
		White	533	32 (6,0)	534	43 (8,1)	0,75 [0,48 ; 1,16]	0,73 [0,45 ; 1,17];	-2,05 [-5,11 ; 1,02]	0,2309	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	17 (4,9)	377	35 (9,3)	0,53 [0,30 ; 0,93]	0,51 [0,28 ; 0,92];	-4,36 [-8,07 ; -0,64]	0,0299	0,0342
	Yes	198	16 (8,1)	169	9 (5,3)	1,52 [0,69 ; 3,34]	1,56 [0,67 ; 3,63];	2,76 [-2,33 ; 7,84]	0,4063	
Region	Eastern Europe	490	26 (5,3)	493	42 (8,5)	0,62 [0,39 ; 1,00]	0,60 [0,36 ; 1,00];	-3,21 [-6,38 ; -0,05]	0,0588	0,0346
	USA and Western Europe	53	7 (13,2)	53	2 (3,8)	3,50 [0,76 ; 16,08]	3,88 [0,77 ; 19,63];	9,43 [-1,03 ; 19,89]	0,1607	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Endpunkt: MSQoL-54 (Responderanalyse)

Tabelle 4-417: Ergebnisse für den Endpunkt MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im PHCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	6 (1,8)	302	18 (6,0)	0,31 [0,12 ; 0,77]	0,30 [0,12 ; 0,76];	-4,12 [-7,16 ; -1,08]	0,0109	0,4186
	>= 38 years	217	11 (5,1)	244	25 (10,2)	0,49 [0,25 ; 0,98]	0,47 [0,22 ; 0,97];	-5,18 [-9,97 ; -0,38]	0,0545	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	11 (2,6)	414	33 (8,0)	0,33 [0,17 ; 0,64]	0,31 [0,16 ; 0,63];	-5,34 [-8,37 ; -2,31]	0,0006	0,2833
	>3.5	125	6 (4,8)	132	10 (7,6)	0,63 [0,24 ; 1,69]	0,62 [0,22 ; 1,75];	-2,78 [-8,64 ; 3,09]	0,4426	
Gender	Female	344	11 (3,2)	355	26 (7,3)	0,44 [0,22 ; 0,87]	0,42 [0,20 ; 0,86];	-4,13 [-7,41 ; -0,84]	0,0175	0,6635
	Male	199	6 (3,0)	191	17 (8,9)	0,34 [0,14 ; 0,84]	0,32 [0,12 ; 0,83];	-5,89 [-10,57 ; -1,20]	0,0171	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	5 (1,9)	251	21 (8,4)	0,23 [0,09 ; 0,60]	0,22 [0,08 ; 0,58];	-6,43 [-10,24 ; -2,61]	0,0010	0,1440
	0	284	12 (4,2)	291	22 (7,6)	0,56 [0,28 ; 1,11]	0,54 [0,26 ; 1,11];	-3,33 [-7,17 ; 0,50]	0,1113	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses	<=1	224	6 (2,7)	201	18 (9,0)	0,30 [0,12 ; 0,74]	0,28 [0,11 ; 0,72];	-6,28 [-10,75 ; -1,80]	0,0058	0,1156

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
experienced in the 2 years prior to study start		224	6 (2,7)	201	18 (9,0)	0,30 [0,12 ; 0,74]	0,28 [0,11 ; 0,72];	-6,28 [-10,75 ; -1,80]	0,0058	
		224	6 (2,7)	201	18 (9,0)	0,30 [0,12 ; 0,74]	0,28 [0,11 ; 0,72];	-6,28 [-10,75 ; -1,80]	0,0058	
		224	6 (2,7)	201	18 (9,0)	0,30 [0,12 ; 0,74]	0,28 [0,11 ; 0,72];	-6,28 [-10,75 ; -1,80]	0,0058	
	>=3	84	5 (6,0)	98	6 (6,1)	0,97 [0,31 ; 3,07]	0,97 [0,29 ; 3,30];	-0,17 [-7,11 ; 6,77]	1,0000	
		84	5 (6,0)	98	6 (6,1)	0,97 [0,31 ; 3,07]	0,97 [0,29 ; 3,30];	-0,17 [-7,11 ; 6,77]	1,0000	
		84	5 (6,0)	98	6 (6,1)	0,97 [0,31 ; 3,07]	0,97 [0,29 ; 3,30];	-0,17 [-7,11 ; 6,77]	1,0000	
		84	5 (6,0)	98	6 (6,1)	0,97 [0,31 ; 3,07]	0,97 [0,29 ; 3,30];	-0,17 [-7,11 ; 6,77]	1,0000	
	2	235	6 (2,6)	247	19 (7,7)	0,33 [0,13 ; 0,82]	0,31 [0,12 ; 0,80];	-5,14 [-9,03 ; -1,25]	0,0129	
		235	6 (2,6)	247	19 (7,7)	0,33 [0,13 ; 0,82]	0,31 [0,12 ; 0,80];	-5,14 [-9,03 ; -1,25]	0,0129	
		235	6 (2,6)	247	19 (7,7)	0,33 [0,13 ; 0,82]	0,31 [0,12 ; 0,80];	-5,14 [-9,03 ; -1,25]	0,0129	
		235	6 (2,6)	247	19 (7,7)	0,33 [0,13 ; 0,82]	0,31 [0,12 ; 0,80];	-5,14 [-9,03 ; -1,25]	0,0129	
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,39 [0,02 ; 8,73]	0,37 [0,01 ; 9,98];	-6,99 [-28,28 ; 14,29]	0,4928

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
	White	533	17 (3,2)	534	42 (7,9)	0,41 [0,23 ; 0,70]	0,39 [0,22 ; 0,69];	-4,68 [-7,40 ; -1,95]	0,0011	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	8 (2,3)	377	31 (8,2)	0,28 [0,13 ; 0,61]	0,26 [0,12 ; 0,58];	-5,90 [-9,10 ; -2,71]	0,0004	0,1578
	Yes	198	9 (4,5)	169	12 (7,1)	0,64 [0,28 ; 1,48]	0,62 [0,26 ; 1,52];	-2,56 [-7,39 ; 2,28]	0,3686	
Region	Eastern Europe	490	15 (3,1)	493	37 (7,5)	0,41 [0,23 ; 0,73]	0,39 [0,21 ; 0,72];	-4,44 [-7,23 ; -1,66]	0,0025	0,8122
	USA and Western Europe	53	2 (3,8)	53	6 (11,3)	0,33 [0,07 ; 1,58]	0,31 [0,06 ; 1,60];	-7,55 [-17,50 ; 2,41]	0,2699	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-418: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im PHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	78 (23,9)	302	40 (13,2)	1,81 [1,28 ; 2,56]	2,06 [1,36 ; 3,13];	10,68 [4,68 ; 16,69]	0,0007	0,0465
	>= 38 years	217	35 (16,1)	244	38 (15,6)	1,04 [0,68 ; 1,58]	1,04 [0,63 ; 1,72];	0,56 [-6,13 ; 7,24]	0,8988	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	91 (21,8)	414	56 (13,5)	1,61 [1,19 ; 2,18]	1,78 [1,23 ; 2,56];	8,24 [3,10 ; 13,39]	0,0020	0,1824
	>3.5	125	22 (17,6)	132	22 (16,7)	1,06 [0,62 ; 1,81]	1,07 [0,56 ; 2,04];	0,93 [-8,29 ; 10,15]	0,8697	
Gender	Female	344	64 (18,6)	355	57 (16,1)	1,16 [0,84 ; 1,60]	1,19 [0,81 ; 1,77];	2,55 [-3,06 ; 8,16]	0,4239	0,0244
	Male	199	49 (24,6)	191	21 (11,0)	2,24 [1,40 ; 3,59]	2,64 [1,52 ; 4,61];	13,63 [6,18 ; 21,08]	0,0005	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	60 (23,3)	251	38 (15,1)	1,54 [1,06 ; 2,22]	1,70 [1,08 ; 2,66];	8,12 [1,32 ; 14,92]	0,0243	0,7163
	0	284	53 (18,7)	291	39 (13,4)	1,39 [0,95 ; 2,04]	1,48 [0,94 ; 2,33];	5,26 [-0,73 ; 11,25]	0,0891	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	42 (18,8)	201	23 (11,4)	1,64 [1,02 ; 2,63]	1,79 [1,03 ; 3,09];	7,31 [0,56 ; 14,05]	0,0428	0,8559
		224	42 (18,8)	201	23 (11,4)	1,64 [1,02 ; 2,63]	1,79 [1,03 ; 3,09];	7,31 [0,56 ; 14,05]	0,0428	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	42 (18,8)	201	23 (11,4)	1,64 [1,02 ; 2,63]	1,79 [1,03 ; 3,09];	7,31 [0,56 ; 14,05]	0,0428	
		224	42 (18,8)	201	23 (11,4)	1,64 [1,02 ; 2,63]	1,79 [1,03 ; 3,09];	7,31 [0,56 ; 14,05]	0,0428	
	>=3	84	25 (29,8)	98	19 (19,4)	1,54 [0,91 ; 2,58]	1,76 [0,89 ; 3,50];	10,37 [-2,15 ; 22,90]	0,1196	
		84	25 (29,8)	98	19 (19,4)	1,54 [0,91 ; 2,58]	1,76 [0,89 ; 3,50];	10,37 [-2,15 ; 22,90]	0,1196	
		84	25 (29,8)	98	19 (19,4)	1,54 [0,91 ; 2,58]	1,76 [0,89 ; 3,50];	10,37 [-2,15 ; 22,90]	0,1196	
		84	25 (29,8)	98	19 (19,4)	1,54 [0,91 ; 2,58]	1,76 [0,89 ; 3,50];	10,37 [-2,15 ; 22,90]	0,1196	
	2	235	46 (19,6)	247	36 (14,6)	1,34 [0,90 ; 2,00]	1,43 [0,88 ; 2,30];	5,00 [-1,72 ; 11,72]	0,1480	
		235	46 (19,6)	247	36 (14,6)	1,34 [0,90 ; 2,00]	1,43 [0,88 ; 2,30];	5,00 [-1,72 ; 11,72]	0,1480	
		235	46 (19,6)	247	36 (14,6)	1,34 [0,90 ; 2,00]	1,43 [0,88 ; 2,30];	5,00 [-1,72 ; 11,72]	0,1480	
		235	46 (19,6)	247	36 (14,6)	1,34 [0,90 ; 2,00]	1,43 [0,88 ; 2,30];	5,00 [-1,72 ; 11,72]	0,1480	
Race	Other	10	1 (10,0)	12	3 (25,0)	0,40 [0,05 ; 3,27]	0,33 [0,03 ; 3,84];	-15,00 [- 45,76 ; 15,76]	0,5940	0,2234
	White	533	112 (21,0)	534	75 (14,0)	1,50 [1,15 ; 1,95]	1,63 [1,18 ; 2,24];	6,97 [2,42 ; 11,51]	0,0029	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	74 (21,4)	377	53 (14,1)	1,53 [1,11 ; 2,10]	1,67 [1,13 ; 2,46];	7,39 [1,82 ; 12,97]	0,0108	0,6341
	Yes	198	39 (19,7)	169	25 (14,8)	1,33 [0,84 ; 2,11]	1,41 [0,81 ; 2,45];	4,90 [-2,80 ; 12,61]	0,2695	
Region	Eastern Europe	490	108 (22,0)	493	73 (14,8)	1,49 [1,14 ; 1,95]	1,63 [1,17 ; 2,26];	7,23 [2,41 ; 12,06]	0,0039	0,5203
	USA and Western Europe	53	5 (9,4)	53	5 (9,4)	1,00 [0,31 ; 3,25]	1,00 [0,27 ; 3,68];	0,00 [-11,13 ; 11,13]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-419: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im MHCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	17 (5,2)	302	30 (9,9)	0,52 [0,30 ; 0,93]	0,50 [0,27 ; 0,92];	-4,72 [-8,87 ; -0,57]	0,0328	0,3632
	>= 38 years	217	22 (10,1)	244	33 (13,5)	0,75 [0,45 ; 1,25]	0,72 [0,41 ; 1,28];	-3,39 [-9,26 ; 2,49]	0,3140	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	28 (6,7)	414	48 (11,6)	0,58 [0,37 ; 0,90]	0,55 [0,34 ; 0,89];	-4,90 [-8,80 ; -0,99]	0,0159	0,5066
	>3.5	125	11 (8,8)	132	15 (11,4)	0,77 [0,37 ; 1,62]	0,75 [0,33 ; 1,71];	-2,56 [-9,91 ; 4,78]	0,5400	
Gender	Female	344	29 (8,4)	355	41 (11,5)	0,73 [0,46 ; 1,15]	0,71 [0,43 ; 1,16];	-3,12 [-7,55 ; 1,32]	0,2074	0,2368
	Male	199	10 (5,0)	191	22 (11,5)	0,44 [0,21 ; 0,90]	0,41 [0,19 ; 0,88];	-6,49 [-11,94 ; -1,04]	0,0258	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	13 (5,0)	251	24 (9,6)	0,53 [0,27 ; 1,01]	0,50 [0,25 ; 1,01];	-4,52 [-9,04 ; -0,01]	0,0600	0,5933
	0	284	25 (8,8)	291	39 (13,4)	0,66 [0,41 ; 1,06]	0,62 [0,37 ; 1,06];	-4,60 [-9,72 ; 0,52]	0,0858	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	16 (7,1)	201	22 (10,9)	0,65 [0,35 ; 1,21]	0,63 [0,32 ; 1,23];	-3,80 [-9,28 ; 1,68]	0,1779	0,3482
		224	16 (7,1)	201	22 (10,9)	0,65 [0,35 ; 1,21]	0,63 [0,32 ; 1,23];	-3,80 [-9,28 ; 1,68]	0,1779	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	16 (7,1)	201	22 (10,9)	0,65 [0,35 ; 1,21]	0,63 [0,32 ; 1,23];	-3,80 [-9,28 ; 1,68]	0,1779		
		224	16 (7,1)	201	22 (10,9)	0,65 [0,35 ; 1,21]	0,63 [0,32 ; 1,23];	-3,80 [-9,28 ; 1,68]	0,1779		
		>=3	84	4 (4,8)	98	13 (13,3)	0,36 [0,12 ; 1,06]	0,33 [0,10 ; 1,04];	-8,50 [-16,62 ; -0,39]	0,0720	
		84	4 (4,8)	98	13 (13,3)	0,36 [0,12 ; 1,06]	0,33 [0,10 ; 1,04];	-8,50 [-16,62 ; -0,39]	0,0720		
		84	4 (4,8)	98	13 (13,3)	0,36 [0,12 ; 1,06]	0,33 [0,10 ; 1,04];	-8,50 [-16,62 ; -0,39]	0,0720		
		84	4 (4,8)	98	13 (13,3)	0,36 [0,12 ; 1,06]	0,33 [0,10 ; 1,04];	-8,50 [-16,62 ; -0,39]	0,0720		
	2	235	19 (8,1)	247	28 (11,3)	0,71 [0,41 ; 1,24]	0,69 [0,37 ; 1,27];	-3,25 [-8,52 ; 2,02]	0,2824		
		235	19 (8,1)	247	28 (11,3)	0,71 [0,41 ; 1,24]	0,69 [0,37 ; 1,27];	-3,25 [-8,52 ; 2,02]	0,2824		
		235	19 (8,1)	247	28 (11,3)	0,71 [0,41 ; 1,24]	0,69 [0,37 ; 1,27];	-3,25 [-8,52 ; 2,02]	0,2824		
		235	19 (8,1)	247	28 (11,3)	0,71 [0,41 ; 1,24]	0,69 [0,37 ; 1,27];	-3,25 [-8,52 ; 2,02]	0,2824		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,39 [0,02 ; 8,73]	0,37 [0,01 ; 9,98];	-6,99 [-28,28 ; 14,29]	0,4928	0,9845
		White	533	39 (7,3)	534	62 (11,6)	0,63 [0,43 ; 0,92]	0,60 [0,39 ; 0,91];	-4,29 [-7,80 ; -0,79]	0,0210	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	24 (7,0)	377	44 (11,7)	0,60 [0,37 ; 0,96]	0,57 [0,34 ; 0,95];	-4,71 [-8,92 ; -0,51]	0,0309	0,7646
	Yes	198	15 (7,6)	169	19 (11,2)	0,67 [0,35 ; 1,28]	0,65 [0,32 ; 1,32];	-3,67 [-9,69 ; 2,36]	0,2790	
Region	Eastern Europe	490	36 (7,3)	493	55 (11,2)	0,66 [0,44 ; 0,98]	0,63 [0,41 ; 0,98];	-3,81 [-7,42 ; -0,20]	0,0472	0,4087
	USA and Western Europe	53	3 (5,7)	53	8 (15,1)	0,38 [0,11 ; 1,34]	0,34 [0,08 ; 1,35];	-9,43 [-20,91 ; 2,04]	0,2013	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-420: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im MHCS*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Age	< 38 years	326	85 (26,1)	302	60 (19,9)	1,31 [0,98 ; 1,76]	1,42 [0,98 ; 2,07];	6,21 [-0,35 ; 12,76]	0,0719	0,4752
	>= 38 years	217	40 (18,4)	244	41 (16,8)	1,10 [0,74 ; 1,63]	1,12 [0,69 ; 1,81];	1,63 [-5,34 ; 8,60]	0,7133	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	98 (23,4)	414	79 (19,1)	1,23 [0,94 ; 1,60]	1,30 [0,93 ; 1,81];	4,36 [-1,19 ; 9,91]	0,1281	0,8550
	>3.5	125	27 (21,6)	132	22 (16,7)	1,30 [0,78 ; 2,15]	1,38 [0,74 ; 2,57];	4,93 [-4,68 ; 14,55]	0,3432	
Gender	Female	344	78 (22,7)	355	70 (19,7)	1,15 [0,86 ; 1,53]	1,19 [0,83 ; 1,72];	2,96 [-3,10 ; 9,01]	0,3554	0,3556
	Male	199	47 (23,6)	191	31 (16,2)	1,46 [0,97 ; 2,19]	1,60 [0,96 ; 2,64];	7,39 [-0,50 ; 15,27]	0,0767	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	61 (23,6)	251	52 (20,7)	1,14 [0,82 ; 1,58]	1,18 [0,78 ; 1,80];	2,93 [-4,29 ; 10,14]	0,4562	0,4532
	0	284	64 (22,5)	291	48 (16,5)	1,37 [0,98 ; 1,91]	1,47 [0,97 ; 2,23];	6,04 [-0,42 ; 12,51]	0,0738	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	50 (22,3)	201	35 (17,4)	1,28 [0,87 ; 1,89]	1,36 [0,84 ; 2,21];	4,91 [-2,66 ; 12,47]	0,2257	0,8913
		224	50 (22,3)	201	35 (17,4)	1,28 [0,87 ; 1,89]	1,36 [0,84 ; 2,21];	4,91 [-2,66 ; 12,47]	0,2257	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	50 (22,3)	201	35 (17,4)	1,28 [0,87 ; 1,89]	1,36 [0,84 ; 2,21];	4,91 [-2,66 ; 12,47]	0,2257		
		224	50 (22,3)	201	35 (17,4)	1,28 [0,87 ; 1,89]	1,36 [0,84 ; 2,21];	4,91 [-2,66 ; 12,47]	0,2257		
		>=3	84	23 (27,4)	98	20 (20,4)	1,34 [0,79 ; 2,26]	1,47 [0,74 ; 2,92];	6,97 [-5,46 ; 19,41]	0,2969	
		84	23 (27,4)	98	20 (20,4)	1,34 [0,79 ; 2,26]	1,47 [0,74 ; 2,92];	6,97 [-5,46 ; 19,41]	0,2969		
	84	23 (27,4)	98	20 (20,4)	1,34 [0,79 ; 2,26]	1,47 [0,74 ; 2,92];	6,97 [-5,46 ; 19,41]	0,2969			
	84	23 (27,4)	98	20 (20,4)	1,34 [0,79 ; 2,26]	1,47 [0,74 ; 2,92];	6,97 [-5,46 ; 19,41]	0,2969			
	2	235	52 (22,1)	247	46 (18,6)	1,19 [0,83 ; 1,69]	1,24 [0,80 ; 1,94];	3,50 [-3,69 ; 10,70]	0,3661		
	235	52 (22,1)	247	46 (18,6)	1,19 [0,83 ; 1,69]	1,24 [0,80 ; 1,94];	3,50 [-3,69 ; 10,70]	0,3661			
	235	52 (22,1)	247	46 (18,6)	1,19 [0,83 ; 1,69]	1,24 [0,80 ; 1,94];	3,50 [-3,69 ; 10,70]	0,3661			
	235	52 (22,1)	247	46 (18,6)	1,19 [0,83 ; 1,69]	1,24 [0,80 ; 1,94];	3,50 [-3,69 ; 10,70]	0,3661			
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	2 (16,7)	0,60 [0,06 ; 5,69]	0,56 [0,04 ; 7,21];	-6,67 [-34,78 ; 21,45]	1,0000	0,5234
		White	533	124 (23,3)	534	99 (18,5)	1,25 [0,99 ; 1,59]	1,33 [0,99 ; 1,79];	4,73 [-0,15 ; 9,60]	0,0601	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	75 (21,7)	377	72 (19,1)	1,14 [0,85 ; 1,52]	1,18 [0,82 ; 1,69];	2,64 [-3,25 ; 8,53]	0,4055	0,3156
	Yes	198	50 (25,3)	169	29 (17,2)	1,47 [0,98 ; 2,21]	1,63 [0,98 ; 2,72];	8,09 [-0,21 ; 16,40]	0,0742	
Region	Eastern Europe	490	121 (24,7)	493	97 (19,7)	1,26 [0,99 ; 1,59]	1,34 [0,99 ; 1,81];	5,02 [-0,17 ; 10,20]	0,0653	0,7427
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	4 (7,5)	1,00 [0,26 ; 3,79]	1,00 [0,24 ; 4,23];	0,00 [-10,06 ; 10,06]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-421: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	22 (6,7)	302	38 (12,6)	0,54 [0,32 ; 0,89]	0,50 [0,29 ; 0,87];	-5,83 [-10,46 ; -1,21]	0,0144	0,1296
	>= 38 years	217	29 (13,4)	244	36 (14,8)	0,91 [0,58 ; 1,43]	0,89 [0,53 ; 1,51];	-1,39 [-7,74 ; 4,96]	0,6897	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	33 (7,9)	414	55 (13,3)	0,59 [0,39 ; 0,90]	0,56 [0,35 ; 0,88];	-5,39 [-9,56 ; -1,22]	0,0130	0,1593
	>3.5	125	18 (14,4)	132	19 (14,4)	1,00 [0,55 ; 1,82]	1,00 [0,50 ; 2,01];	0,01 [-8,58 ; 8,59]	1,0000	
Gender	Female	344	34 (9,9)	355	46 (13,0)	0,76 [0,50 ; 1,16]	0,74 [0,46 ; 1,18];	-3,07 [-7,78 ; 1,63]	0,2348	0,4557
	Male	199	17 (8,5)	191	28 (14,7)	0,58 [0,33 ; 1,03]	0,54 [0,29 ; 1,03];	-6,12 [-12,46 ; 0,23]	0,0803	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	21 (8,1)	251	34 (13,5)	0,60 [0,36 ; 1,01]	0,57 [0,32 ; 1,00];	-5,41 [-10,80 ; -0,02]	0,0628	0,4368
	0	284	30 (10,6)	291	39 (13,4)	0,79 [0,50 ; 1,23]	0,76 [0,46 ; 1,27];	-2,84 [-8,14 ; 2,46]	0,3074	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	17 (7,6)	201	33 (16,4)	0,46 [0,27 ; 0,80]	0,42 [0,23 ; 0,78];	-8,83 [-15,01 ; -2,64]	0,0063	0,3249
		224	17 (7,6)	201	33 (16,4)	0,46 [0,27 ; 0,80]	0,42 [0,23 ; 0,78];	-8,83 [-15,01 ; -2,64]	0,0063	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	17 (7,6)	201	33 (16,4)	0,46 [0,27 ; 0,80]	0,42 [0,23 ; 0,78];	-8,83 [-15,01 ; -2,64]	0,0063		
		224	17 (7,6)	201	33 (16,4)	0,46 [0,27 ; 0,80]	0,42 [0,23 ; 0,78];	-8,83 [-15,01 ; -2,64]	0,0063		
	>=3	84	9 (10,7)	98	14 (14,3)	0,75 [0,34 ; 1,64]	0,72 [0,29 ; 1,76];	-3,57 [-13,15 ; 6,01]	0,5098		
		84	9 (10,7)	98	14 (14,3)	0,75 [0,34 ; 1,64]	0,72 [0,29 ; 1,76];	-3,57 [-13,15 ; 6,01]	0,5098		
		84	9 (10,7)	98	14 (14,3)	0,75 [0,34 ; 1,64]	0,72 [0,29 ; 1,76];	-3,57 [-13,15 ; 6,01]	0,5098		
		84	9 (10,7)	98	14 (14,3)	0,75 [0,34 ; 1,64]	0,72 [0,29 ; 1,76];	-3,57 [-13,15 ; 6,01]	0,5098		
	2	235	25 (10,6)	247	27 (10,9)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,97 [0,55 ; 1,73];	-0,29 [-5,83 ; 5,25]	1,0000		
		235	25 (10,6)	247	27 (10,9)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,97 [0,55 ; 1,73];	-0,29 [-5,83 ; 5,25]	1,0000		
		235	25 (10,6)	247	27 (10,9)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,97 [0,55 ; 1,73];	-0,29 [-5,83 ; 5,25]	1,0000		
		235	25 (10,6)	247	27 (10,9)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,97 [0,55 ; 1,73];	-0,29 [-5,83 ; 5,25]	1,0000		
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	4 (33,3)	0,30 [0,04 ; 2,27]	0,22 [0,02 ; 2,42];	-23,33 [- 55,85 ; 9,18]	0,3233	0,4076
		White	533	50 (9,4)	534	70 (13,1)	0,72 [0,51 ; 1,01]	0,69 [0,47 ; 1,01];	-3,73 [-7,51 ; 0,06]	0,0653	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	33 (9,6)	377	48 (12,7)	0,75 [0,49 ; 1,14]	0,72 [0,45 ; 1,16];	-3,17 [-7,74 ; 1,41]	0,1950	0,5041
	Yes	198	18 (9,1)	169	26 (15,4)	0,59 [0,34 ; 1,04]	0,55 [0,29 ; 1,04];	-6,29 [-13,05 ; 0,46]	0,0763	
Region	Eastern Europe	490	45 (9,2)	493	63 (12,8)	0,72 [0,50 ; 1,03]	0,69 [0,46 ; 1,03];	-3,60 [-7,50 ; 0,31]	0,0827	0,5850
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	11 (20,8)	0,55 [0,22 ; 1,37]	0,49 [0,17 ; 1,43];	-9,43 [-23,29 ; 4,42]	0,2897	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-422: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	80 (24,5)	302	48 (15,9)	1,54 [1,12 ; 2,13]	1,72 [1,16 ; 2,56];	8,65 [2,41 ; 14,88]	0,0075	0,3588
	>= 38 years	217	54 (24,9)	244	49 (20,1)	1,24 [0,88 ; 1,74]	1,32 [0,85 ; 2,05];	4,80 [-2,84 ; 12,44]	0,2204	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	94 (22,5)	414	67 (16,2)	1,39 [1,05 ; 1,84]	1,50 [1,06 ; 2,13];	6,30 [0,96 ; 11,65]	0,0226	0,9584
	>3.5	125	40 (32,0)	132	30 (22,7)	1,41 [0,94 ; 2,11]	1,60 [0,92 ; 2,78];	9,27 [-1,59 ; 20,13]	0,1228	
Gender	Female	344	89 (25,9)	355	70 (19,7)	1,31 [1,00 ; 1,73]	1,42 [1,00 ; 2,03];	6,15 [-0,05 ; 12,36]	0,0581	0,4509
	Male	199	45 (22,6)	191	27 (14,1)	1,60 [1,04 ; 2,47]	1,77 [1,05 ; 3,00];	8,48 [0,85 ; 16,11]	0,0366	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	66 (25,6)	251	40 (15,9)	1,61 [1,13 ; 2,28]	1,81 [1,17 ; 2,81];	9,65 [2,66 ; 16,63]	0,0087	0,2908
	0	284	68 (23,9)	291	56 (19,2)	1,24 [0,91 ; 1,70]	1,32 [0,89 ; 1,97];	4,70 [-2,02 ; 11,42]	0,1878	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	51 (22,8)	201	26 (12,9)	1,76 [1,14 ; 2,71]	1,98 [1,18 ; 3,33];	9,83 [2,64 ; 17,02]	0,0113	0,4266
		224	51 (22,8)	201	26 (12,9)	1,76 [1,14 ; 2,71]	1,98 [1,18 ; 3,33];	9,83 [2,64 ; 17,02]	0,0113	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	51 (22,8)	201	26 (12,9)	1,76 [1,14 ; 2,71]	1,98 [1,18 ; 3,33];	9,83 [2,64 ; 17,02]	0,0113	
		224	51 (22,8)	201	26 (12,9)	1,76 [1,14 ; 2,71]	1,98 [1,18 ; 3,33];	9,83 [2,64 ; 17,02]	0,0113	
	>=3	84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
		84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
		84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
		84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
	2	235	55 (23,4)	247	47 (19,0)	1,23 [0,87 ; 1,74]	1,30 [0,84 ; 2,02];	4,38 [-2,92 ; 11,67]	0,2652	
		235	55 (23,4)	247	47 (19,0)	1,23 [0,87 ; 1,74]	1,30 [0,84 ; 2,02];	4,38 [-2,92 ; 11,67]	0,2652	
		235	55 (23,4)	247	47 (19,0)	1,23 [0,87 ; 1,74]	1,30 [0,84 ; 2,02];	4,38 [-2,92 ; 11,67]	0,2652	
		235	55 (23,4)	247	47 (19,0)	1,23 [0,87 ; 1,74]	1,30 [0,84 ; 2,02];	4,38 [-2,92 ; 11,67]	0,2652	
Race	Other	10	2 (20,0)	12	3 (25,0)	0,80 [0,16 ; 3,88]	0,75 [0,10 ; 5,69];	-5,00 [-39,85 ; 29,85]	1,0000	0,4895
	White	533	132 (24,8)	534	94 (17,6)	1,41 [1,11 ; 1,78]	1,54 [1,14 ; 2,07];	7,16 [2,28 ; 12,05]	0,0044	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	85 (24,6)	377	64 (17,0)	1,45 [1,09 ; 1,94]	1,60 [1,11 ; 2,30];	7,66 [1,74 ; 13,58]	0,0128	0,5858
	Yes	198	49 (24,7)	169	33 (19,5)	1,27 [0,86 ; 1,87]	1,36 [0,82 ; 2,23];	5,22 [-3,26 ; 13,70]	0,2588	
Region	Eastern Europe	490	128 (26,1)	493	88 (17,8)	1,46 [1,15 ; 1,86]	1,63 [1,20 ; 2,21];	8,27 [3,12 ; 13,43]	0,0020	0,1205
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	9 (17,0)	0,67 [0,26 ; 1,74]	0,62 [0,21 ; 1,90];	-5,66 [-18,89 ; 7,57]	0,5786	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-423: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	43 (13,2)	302	52 (17,2)	0,77 [0,53 ; 1,11]	0,73 [0,47 ; 1,13];	-4,03 [-9,65 ; 1,60]	0,1812	0,5930
	>= 38 years	217	28 (12,9)	244	48 (19,7)	0,66 [0,43 ; 1,01]	0,60 [0,36 ; 1,00];	-6,77 [-13,46 ; -0,08]	0,0592	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	55 (13,2)	414	78 (18,8)	0,70 [0,51 ; 0,96]	0,65 [0,45 ; 0,95];	-5,68 [-10,65 ; -0,71]	0,0294	0,7830
	>3.5	125	16 (12,8)	132	22 (16,7)	0,77 [0,42 ; 1,39]	0,73 [0,37 ; 1,47];	-3,87 [-12,51 ; 4,78]	0,4823	
Gender	Female	344	43 (12,5)	355	60 (16,9)	0,74 [0,51 ; 1,06]	0,70 [0,46 ; 1,07];	-4,40 [-9,64 ; 0,83]	0,1099	0,7419
	Male	199	28 (14,1)	191	40 (20,9)	0,67 [0,43 ; 1,04]	0,62 [0,36 ; 1,05];	-6,87 [-14,40 ; 0,65]	0,0832	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	38 (14,7)	251	34 (13,5)	1,09 [0,71 ; 1,67]	1,10 [0,67 ; 1,82];	1,18 [-4,87 ; 7,23]	0,7052	0,0107
	0	284	33 (11,6)	291	66 (22,7)	0,51 [0,35 ; 0,75]	0,45 [0,28 ; 0,71];	-11,06 [-17,15 ; -4,97]	0,0006	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	29 (12,9)	201	40 (19,9)	0,65 [0,42 ; 1,01]	0,60 [0,36 ; 1,01];	-6,95 [-14,01 ; 0,10]	0,0648	0,8815
		224	29 (12,9)	201	40 (19,9)	0,65 [0,42 ; 1,01]	0,60 [0,36 ; 1,01];	-6,95 [-14,01 ; 0,10]	0,0648	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	29 (12,9)	201	40 (19,9)	0,65 [0,42 ; 1,01]	0,60 [0,36 ; 1,01];	-6,95 [-14,01 ; 0,10]	0,0648	
		224	29 (12,9)	201	40 (19,9)	0,65 [0,42 ; 1,01]	0,60 [0,36 ; 1,01];	-6,95 [-14,01 ; 0,10]	0,0648	
	>=3	84	13 (15,5)	98	22 (22,4)	0,69 [0,37 ; 1,28]	0,63 [0,30 ; 1,35];	-6,97 [-18,29 ; 4,34]	0,2619	
		84	13 (15,5)	98	22 (22,4)	0,69 [0,37 ; 1,28]	0,63 [0,30 ; 1,35];	-6,97 [-18,29 ; 4,34]	0,2619	
		84	13 (15,5)	98	22 (22,4)	0,69 [0,37 ; 1,28]	0,63 [0,30 ; 1,35];	-6,97 [-18,29 ; 4,34]	0,2619	
		84	13 (15,5)	98	22 (22,4)	0,69 [0,37 ; 1,28]	0,63 [0,30 ; 1,35];	-6,97 [-18,29 ; 4,34]	0,2619	
	2	235	29 (12,3)	247	38 (15,4)	0,80 [0,51 ; 1,26]	0,77 [0,46 ; 1,30];	-3,04 [-9,20 ; 3,11]	0,3586	
		235	29 (12,3)	247	38 (15,4)	0,80 [0,51 ; 1,26]	0,77 [0,46 ; 1,30];	-3,04 [-9,20 ; 3,11]	0,3586	
		235	29 (12,3)	247	38 (15,4)	0,80 [0,51 ; 1,26]	0,77 [0,46 ; 1,30];	-3,04 [-9,20 ; 3,11]	0,3586	
		235	29 (12,3)	247	38 (15,4)	0,80 [0,51 ; 1,26]	0,77 [0,46 ; 1,30];	-3,04 [-9,20 ; 3,11]	0,3586	
Race	Other	10	1 (10,0)	12	3 (25,0)	0,40 [0,05 ; 3,27]	0,33 [0,03 ; 3,84];	-15,00 [- 45,76 ; 15,76]	0,5940	0,5851
	White	533	70 (13,1)	534	97 (18,2)	0,72 [0,54 ; 0,96]	0,68 [0,49 ; 0,95];	-5,03 [-9,38 ; -0,68]	0,0283	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	43 (12,5)	377	70 (18,6)	0,67 [0,47 ; 0,95]	0,62 [0,41 ; 0,94];	-6,10 [-11,35 ; -0,85]	0,0245	0,5691
	Yes	198	28 (14,1)	169	30 (17,8)	0,80 [0,50 ; 1,28]	0,76 [0,44 ; 1,34];	-3,61 [-11,14 ; 3,92]	0,3899	
Region	Eastern Europe	490	63 (12,9)	493	88 (17,8)	0,72 [0,53 ; 0,97]	0,68 [0,48 ; 0,96];	-4,99 [-9,49 ; -0,50]	0,0337	0,8608
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	53	12 (22,6)	0,67 [0,30 ; 1,50]	0,61 [0,23 ; 1,63];	-7,55 [-22,37 ; 7,28]	0,4571	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-424: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Gesundheitswahrnehmung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	108 (33,1)	302	71 (23,5)	1,41 [1,09 ; 1,82]	1,61 [1,13 ; 2,29];	9,62 [2,62 ; 16,62]	0,0080	0,0038
	>= 38 years	217	34 (15,7)	244	54 (22,1)	0,71 [0,48 ; 1,04]	0,65 [0,41 ; 1,05];	-6,46 [-13,57 ; 0,64]	0,0962	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	109 (26,1)	414	101 (24,4)	1,07 [0,85 ; 1,35]	1,09 [0,80 ; 1,49];	1,68 [-4,22 ; 7,58]	0,6321	0,2503
	>3.5	125	33 (26,4)	132	24 (18,2)	1,45 [0,91 ; 2,31]	1,61 [0,89 ; 2,93];	8,22 [-1,93 ; 18,37]	0,1335	
Gender	Female	344	82 (23,8)	355	73 (20,6)	1,16 [0,88 ; 1,53]	1,21 [0,85 ; 1,73];	3,27 [-2,89 ; 9,43]	0,3171	0,8314
	Male	199	60 (30,2)	191	52 (27,2)	1,11 [0,81 ; 1,52]	1,15 [0,74 ; 1,79];	2,93 [-6,05 ; 11,90]	0,5760	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	76 (29,5)	251	68 (27,1)	1,09 [0,82 ; 1,43]	1,12 [0,76 ; 1,65];	2,37 [-5,46 ; 10,19]	0,5568	0,6256
	0	284	66 (23,2)	291	56 (19,2)	1,21 [0,88 ; 1,66]	1,27 [0,85 ; 1,90];	4,00 [-2,69 ; 10,68]	0,2624	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	52 (23,2)	201	42 (20,9)	1,11 [0,78 ; 1,59]	1,14 [0,72 ; 1,81];	2,32 [-5,57 ; 10,20]	0,6398	0,3565
		224	52 (23,2)	201	42 (20,9)	1,11 [0,78 ; 1,59]	1,14 [0,72 ; 1,81];	2,32 [-5,57 ; 10,20]	0,6398	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action		
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]				
prior to study start		224	52 (23,2)	201	42 (20,9)	1,11 [0,78 ; 1,59]	1,14 [0,72 ; 1,81];	2,32 [-5,57 ; 10,20]	0,6398			
		224	52 (23,2)	201	42 (20,9)	1,11 [0,78 ; 1,59]	1,14 [0,72 ; 1,81];	2,32 [-5,57 ; 10,20]				
		>=3	84	30 (35,7)	98	24 (24,5)	1,46 [0,93 ; 2,29]	1,71 [0,90 ; 3,25];			11,22 [-2,10 ; 24,55]	0,1064
		84	30 (35,7)	98	24 (24,5)	1,46 [0,93 ; 2,29]	1,71 [0,90 ; 3,25];	11,22 [-2,10 ; 24,55]				
	84	30 (35,7)	98	24 (24,5)	1,46 [0,93 ; 2,29]	1,71 [0,90 ; 3,25];	11,22 [-2,10 ; 24,55]					
		84	30 (35,7)	98	24 (24,5)	1,46 [0,93 ; 2,29]	1,71 [0,90 ; 3,25];	11,22 [-2,10 ; 24,55]	0,1064			
	2	235	60 (25,5)	247	59 (23,9)	1,07 [0,78 ; 1,46]	1,09 [0,72 ; 1,65];	1,65 [-6,06 ; 9,35]				
	235	60 (25,5)	247	59 (23,9)	1,07 [0,78 ; 1,46]	1,09 [0,72 ; 1,65];	1,65 [-6,06 ; 9,35]					
	235	60 (25,5)	247	59 (23,9)	1,07 [0,78 ; 1,46]	1,09 [0,72 ; 1,65];	1,65 [-6,06 ; 9,35]					
		235	60 (25,5)	247	59 (23,9)	1,07 [0,78 ; 1,46]	1,09 [0,72 ; 1,65];	1,65 [-6,06 ; 9,35]	0,7513			
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	3 (25,0)	0,17 [0,01 ; 2,93]	0,13 [0,01 ; 2,84];		-22,38 [- 49,45 ; 4,69]	0,1140	0,9731
		White	533	142 (26,6)	534	122 (22,8)	1,17 [0,95 ; 1,44]	1,23 [0,93 ; 1,62];		3,80 [-1,38 ; 8,97]		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	83 (24,1)	377	89 (23,6)	1,02 [0,78 ; 1,32]	1,03 [0,73 ; 1,44];	0,45 [-5,77 ; 6,67]	0,9304	0,1638
	Yes	198	59 (29,8)	169	36 (21,3)	1,40 [0,98 ; 2,01]	1,57 [0,97 ; 2,53];	8,50 [-0,37 ; 17,37]	0,0731	
Region	Eastern Europe	490	136 (27,8)	493	119 (24,1)	1,15 [0,93 ; 1,42]	1,21 [0,91 ; 1,61];	3,62 [-1,86 ; 9,09]	0,2161	0,8015
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	6 (11,3)	1,00 [0,34 ; 2,90]	1,00 [0,30 ; 3,33];	0,00 [-12,06 ; 12,06]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-425: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung in der Energie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	27 (8,3)	302	36 (11,9)	0,69 [0,43 ; 1,12]	0,67 [0,39 ; 1,13];	-3,64 [-8,36 ; 1,08]	0,1444	0,3238
	>= 38 years	217	23 (10,6)	244	26 (10,7)	0,99 [0,59 ; 1,69]	0,99 [0,55 ; 1,80];	-0,06 [-5,69 ; 5,58]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	37 (8,9)	414	50 (12,1)	0,73 [0,49 ; 1,10]	0,71 [0,45 ; 1,11];	-3,23 [-7,38 ; 0,93]	0,1413	0,3042
	>3.5	125	13 (10,4)	132	12 (9,1)	1,14 [0,54 ; 2,41]	1,16 [0,51 ; 2,65];	1,31 [-5,95 ; 8,57]	0,8340	
Gender	Female	344	36 (10,5)	355	44 (12,4)	0,84 [0,56 ; 1,28]	0,83 [0,52 ; 1,32];	-1,93 [-6,64 ; 2,78]	0,4763	0,7598
	Male	199	14 (7,0)	191	18 (9,4)	0,75 [0,38 ; 1,46]	0,73 [0,35 ; 1,51];	-2,39 [-7,85 ; 3,07]	0,4617	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	19 (7,4)	251	31 (12,4)	0,60 [0,35 ; 1,03]	0,56 [0,31 ; 1,03];	-4,99 [-10,16 ; 0,18]	0,0733	0,1684
	0	284	30 (10,6)	291	31 (10,7)	0,99 [0,62 ; 1,59]	0,99 [0,58 ; 1,68];	-0,09 [-5,12 ; 4,94]	1,0000	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	22 (9,8)	201	19 (9,5)	1,04 [0,58 ; 1,86]	1,04 [0,55 ; 1,99];	0,37 [-5,25 ; 5,99]	1,0000	0,8229
		224	22 (9,8)	201	19 (9,5)	1,04 [0,58 ; 1,86]	1,04 [0,55 ; 1,99];	0,37 [-5,25 ; 5,99]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	22 (9,8)	201	19 (9,5)	1,04 [0,58 ; 1,86]	1,04 [0,55 ; 1,99];	0,37 [-5,25 ; 5,99]	1,0000		
		224	22 (9,8)	201	19 (9,5)	1,04 [0,58 ; 1,86]	1,04 [0,55 ; 1,99];	0,37 [-5,25 ; 5,99]	1,0000		
		>=3	84	10 (11,9)	98	10 (10,2)	1,17 [0,51 ; 2,67]	1,19 [0,47 ; 3,01];	1,70 [-7,46 ; 10,86]	0,8135	
		84	10 (11,9)	98	10 (10,2)	1,17 [0,51 ; 2,67]	1,19 [0,47 ; 3,01];	1,70 [-7,46 ; 10,86]	0,8135		
		84	10 (11,9)	98	10 (10,2)	1,17 [0,51 ; 2,67]	1,19 [0,47 ; 3,01];	1,70 [-7,46 ; 10,86]	0,8135		
		84	10 (11,9)	98	10 (10,2)	1,17 [0,51 ; 2,67]	1,19 [0,47 ; 3,01];	1,70 [-7,46 ; 10,86]	0,8135		
	2	235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535		
		235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535		
		235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535		
		235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	2 (16,7)	0,24 [0,01 ; 4,42]	0,20 [0,01 ; 4,69];	-14,69 [- 39,39 ; 10,02]	0,4805	0,9745
		White	533	50 (9,4)	534	60 (11,2)	0,83 [0,59 ; 1,19]	0,82 [0,55 ; 1,22];	-1,86 [-5,50 ; 1,79]	0,3650	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	28 (8,1)	377	42 (11,1)	0,73 [0,46 ; 1,15]	0,70 [0,43 ; 1,16];	-3,02 [-7,31 ; 1,26]	0,2078	0,4963
	Yes	198	22 (11,1)	169	20 (11,8)	0,94 [0,53 ; 1,66]	0,93 [0,49 ; 1,77];	-0,72 [-7,27 ; 5,82]	0,8702	
Region	Eastern Europe	490	46 (9,4)	493	55 (11,2)	0,84 [0,58 ; 1,22]	0,83 [0,55 ; 1,25];	-1,77 [-5,56 ; 2,03]	0,4010	0,5368
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	7 (13,2)	0,57 [0,18 ; 1,84]	0,54 [0,15 ; 1,95];	-5,66 [-17,22 ; 5,90]	0,5260	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-426: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung in der Energie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	104 (31,9)	302	71 (23,5)	1,36 [1,05 ; 1,76]	1,52 [1,07 ; 2,17];	8,39 [1,43 ; 15,35]	0,0207	0,4918
	>= 38 years	217	53 (24,4)	244	51 (20,9)	1,17 [0,83 ; 1,64]	1,22 [0,79 ; 1,89];	3,52 [-4,14 ; 11,18]	0,3743	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	128 (30,6)	414	87 (21,0)	1,46 [1,15 ; 1,85]	1,66 [1,21 ; 2,27];	9,61 [3,70 ; 15,52]	0,0020	0,0411
	>3.5	125	29 (23,2)	132	35 (26,5)	0,87 [0,57 ; 1,34]	0,84 [0,47 ; 1,48];	-3,32 [-13,87 ; 7,24]	0,5663	
Gender	Female	344	97 (28,2)	355	83 (23,4)	1,21 [0,94 ; 1,55]	1,29 [0,92 ; 1,81];	4,82 [-1,66 ; 11,30]	0,1662	0,3600
	Male	199	60 (30,2)	191	39 (20,4)	1,48 [1,04 ; 2,10]	1,68 [1,06 ; 2,68];	9,73 [1,17 ; 18,30]	0,0359	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	78 (30,2)	251	60 (23,9)	1,26 [0,95 ; 1,69]	1,38 [0,93 ; 2,04];	6,33 [-1,37 ; 14,03]	0,1119	0,8186
	0	284	79 (27,8)	291	61 (21,0)	1,33 [0,99 ; 1,78]	1,45 [0,99 ; 2,13];	6,85 [-0,15 ; 13,86]	0,0647	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	66 (29,5)	201	43 (21,4)	1,38 [0,99 ; 1,92]	1,53 [0,99 ; 2,39];	8,07 [-0,16 ; 16,30]	0,0596	0,6653
		224	66 (29,5)	201	43 (21,4)	1,38 [0,99 ; 1,92]	1,53 [0,99 ; 2,39];	8,07 [-0,16 ; 16,30]	0,0596	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	66 (29,5)	201	43 (21,4)	1,38 [0,99 ; 1,92]	1,53 [0,99 ; 2,39];	8,07 [-0,16 ; 16,30]	0,0596		
		224	66 (29,5)	201	43 (21,4)	1,38 [0,99 ; 1,92]	1,53 [0,99 ; 2,39];	8,07 [-0,16 ; 16,30]	0,0596		
		>=3	84	26 (31,0)	98	25 (25,5)	1,21 [0,76 ; 1,93]	1,31 [0,68 ; 2,50];	5,44 [-7,68 ; 18,57]	0,5081	
		84	26 (31,0)	98	25 (25,5)	1,21 [0,76 ; 1,93]	1,31 [0,68 ; 2,50];	5,44 [-7,68 ; 18,57]	0,5081		
		84	26 (31,0)	98	25 (25,5)	1,21 [0,76 ; 1,93]	1,31 [0,68 ; 2,50];	5,44 [-7,68 ; 18,57]	0,5081		
		84	26 (31,0)	98	25 (25,5)	1,21 [0,76 ; 1,93]	1,31 [0,68 ; 2,50];	5,44 [-7,68 ; 18,57]	0,5081		
	2	235	65 (27,7)	247	54 (21,9)	1,27 [0,92 ; 1,73]	1,37 [0,90 ; 2,07];	5,80 [-1,90 ; 13,50]	0,1694		
		235	65 (27,7)	247	54 (21,9)	1,27 [0,92 ; 1,73]	1,37 [0,90 ; 2,07];	5,80 [-1,90 ; 13,50]	0,1694		
		235	65 (27,7)	247	54 (21,9)	1,27 [0,92 ; 1,73]	1,37 [0,90 ; 2,07];	5,80 [-1,90 ; 13,50]	0,1694		
		235	65 (27,7)	247	54 (21,9)	1,27 [0,92 ; 1,73]	1,37 [0,90 ; 2,07];	5,80 [-1,90 ; 13,50]	0,1694		
	Race	Other	10	3 (30,0)	12	4 (33,3)	0,90 [0,26 ; 3,11]	0,86 [0,14 ; 5,23];	-3,33 [-42,30 ; 35,63]	1,0000	0,5611
		White	533	154 (28,9)	534	118 (22,1)	1,31 [1,06 ; 1,61]	1,43 [1,09 ; 1,89];	6,80 [1,58 ; 12,01]	0,0115	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	98 (28,4)	377	85 (22,5)	1,26 [0,98 ; 1,62]	1,36 [0,97 ; 1,91];	5,86 [-0,50 ; 12,22]	0,0728	0,7288
	Yes	198	59 (29,8)	169	37 (21,9)	1,36 [0,95 ; 1,94]	1,51 [0,94 ; 2,44];	7,90 [-1,01 ; 16,82]	0,0958	
Region	Eastern Europe	490	145 (29,6)	493	113 (22,9)	1,29 [1,04 ; 1,60]	1,41 [1,06 ; 1,88];	6,67 [1,18 ; 12,16]	0,0203	0,9375
	USA and Western Europe	53	12 (22,6)	53	9 (17,0)	1,33 [0,61 ; 2,90]	1,43 [0,55 ; 3,75];	5,66 [-9,48 ; 20,80]	0,6268	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-427: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der physischen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	37 (11,3)	302	62 (20,5)	0,55 [0,38 ; 0,81]	0,50 [0,32 ; 0,77];	-9,18 [-14,89 ; -3,47]	0,0020	0,0581
	>= 38 years	217	41 (18,9)	244	50 (20,5)	0,92 [0,64 ; 1,34]	0,90 [0,57 ; 1,43];	-1,60 [-8,86 ; 5,67]	0,7255	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	55 (13,2)	414	87 (21,0)	0,63 [0,46 ; 0,85]	0,57 [0,39 ; 0,82];	-7,86 [-12,95 ; -2,77]	0,0031	0,1503
	>3.5	125	23 (18,4)	132	25 (18,9)	0,97 [0,58 ; 1,62]	0,97 [0,52 ; 1,81];	-0,54 [-10,07 ; 8,99]	1,0000	
Gender	Female	344	47 (13,7)	355	72 (20,3)	0,67 [0,48 ; 0,94]	0,62 [0,42 ; 0,93];	-6,62 [-12,16 ; -1,08]	0,0208	0,7205
	Male	199	31 (15,6)	191	40 (20,9)	0,74 [0,49 ; 1,14]	0,70 [0,41 ; 1,17];	-5,36 [-13,03 ; 2,30]	0,1902	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	33 (12,8)	251	56 (22,3)	0,57 [0,39 ; 0,85]	0,51 [0,32 ; 0,82];	-9,52 [-16,09 ; -2,95]	0,0051	0,1826
	0	284	45 (15,8)	291	56 (19,2)	0,82 [0,58 ; 1,18]	0,79 [0,51 ; 1,22];	-3,40 [-9,61 ; 2,81]	0,3241	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	36 (16,1)	201	41 (20,4)	0,79 [0,53 ; 1,18]	0,75 [0,46 ; 1,23];	-4,33 [-11,69 ; 3,03]	0,2587	0,3958
		224	36 (16,1)	201	41 (20,4)	0,79 [0,53 ; 1,18]	0,75 [0,46 ; 1,23];	-4,33 [-11,69 ; 3,03]	0,2587	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	36 (16,1)	201	41 (20,4)	0,79 [0,53 ; 1,18]	0,75 [0,46 ; 1,23];	-4,33 [-11,69 ; 3,03]	0,2587	
		224	36 (16,1)	201	41 (20,4)	0,79 [0,53 ; 1,18]	0,75 [0,46 ; 1,23];	-4,33 [-11,69 ; 3,03]	0,2587	
	>=3	84	10 (11,9)	98	21 (21,4)	0,56 [0,28 ; 1,11]	0,50 [0,22 ; 1,12];	-9,52 [-20,20 ; 1,15]	0,1137	
		84	10 (11,9)	98	21 (21,4)	0,56 [0,28 ; 1,11]	0,50 [0,22 ; 1,12];	-9,52 [-20,20 ; 1,15]	0,1137	
		84	10 (11,9)	98	21 (21,4)	0,56 [0,28 ; 1,11]	0,50 [0,22 ; 1,12];	-9,52 [-20,20 ; 1,15]	0,1137	
		84	10 (11,9)	98	21 (21,4)	0,56 [0,28 ; 1,11]	0,50 [0,22 ; 1,12];	-9,52 [-20,20 ; 1,15]	0,1137	
	2	235	32 (13,6)	247	50 (20,2)	0,67 [0,45 ; 1,01]	0,62 [0,38 ; 1,01];	-6,63 [-13,28 ; 0,03]	0,0685	
		235	32 (13,6)	247	50 (20,2)	0,67 [0,45 ; 1,01]	0,62 [0,38 ; 1,01];	-6,63 [-13,28 ; 0,03]	0,0685	
		235	32 (13,6)	247	50 (20,2)	0,67 [0,45 ; 1,01]	0,62 [0,38 ; 1,01];	-6,63 [-13,28 ; 0,03]	0,0685	
		235	32 (13,6)	247	50 (20,2)	0,67 [0,45 ; 1,01]	0,62 [0,38 ; 1,01];	-6,63 [-13,28 ; 0,03]	0,0685	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,39 [0,02 ; 8,73]	0,37 [0,01 ; 9,98];	-6,99 [-28,28 ; 14,29]	0,4928	0,9761
	White	533	78 (14,6)	534	111 (20,8)	0,70 [0,54 ; 0,92]	0,65 [0,48 ; 0,90];	-6,15 [-10,72 ; -1,59]	0,0102	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	51 (14,8)	377	79 (21,0)	0,71 [0,51 ; 0,97]	0,65 [0,44 ; 0,96];	-6,17 [-11,73 ; -0,61]	0,0331	0,9721
	Yes	198	27 (13,6)	169	33 (19,5)	0,70 [0,44 ; 1,11]	0,65 [0,37 ; 1,13];	-5,89 [-13,54 ; 1,76]	0,1566	
Region	Eastern Europe	490	72 (14,7)	493	102 (20,7)	0,71 [0,54 ; 0,93]	0,66 [0,47 ; 0,92];	-6,00 [-10,75 ; -1,24]	0,0153	0,7357
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	10 (18,9)	0,60 [0,23 ; 1,53]	0,55 [0,18 ; 1,64];	-7,55 [-21,10 ; 6,01]	0,4165	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-428: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der physischen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Age	< 38 years	326	123 (37,7)	302	79 (26,2)	1,44 [1,14 ; 1,82]	1,71 [1,22 ; 2,40];	11,57 [4,34 ; 18,80]	0,0021	0,0291
	>= 38 years	217	64 (29,5)	244	75 (30,7)	0,96 [0,73 ; 1,27]	0,94 [0,63 ; 1,40];	-1,24 [-9,63 ; 7,14]	0,8390	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	149 (35,6)	414	123 (29,7)	1,20 [0,99 ; 1,46]	1,31 [0,98 ; 1,75];	5,94 [-0,42 ; 12,30]	0,0761	0,7421
	>3.5	125	38 (30,4)	132	31 (23,5)	1,29 [0,86 ; 1,94]	1,42 [0,82 ; 2,48];	6,92 [-3,92 ; 17,75]	0,2600	
Gender	Female	344	110 (32,0)	355	107 (30,1)	1,06 [0,85 ; 1,32]	1,09 [0,79 ; 1,50];	1,84 [-5,03 ; 8,70]	0,6242	0,0406
	Male	199	77 (38,7)	191	47 (24,6)	1,57 [1,16 ; 2,13]	1,93 [1,25 ; 2,99];	14,09 [4,97 ; 23,20]	0,0033	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	93 (36,0)	251	69 (27,5)	1,31 [1,01 ; 1,70]	1,49 [1,02 ; 2,17];	8,56 [0,50 ; 16,61]	0,0455	0,5029
	0	284	94 (33,1)	291	83 (28,5)	1,16 [0,91 ; 1,48]	1,24 [0,87 ; 1,77];	4,58 [-2,96 ; 12,12]	0,2415	
	NA	1	0 (0,0)	4	2 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	69 (30,8)	201	52 (25,9)	1,19 [0,88 ; 1,62]	1,28 [0,83 ; 1,95];	4,93 [-3,62 ; 13,49]	0,2826	0,5210
		224	69 (30,8)	201	52 (25,9)	1,19 [0,88 ; 1,62]	1,28 [0,83 ; 1,95];	4,93 [-3,62 ; 13,49]	0,2826	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action		
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]				
prior to study start		224	69 (30,8)	201	52 (25,9)	1,19 [0,88 ; 1,62]	1,28 [0,83 ; 1,95];	4,93 [-3,62 ; 13,49]	0,2826			
		224	69 (30,8)	201	52 (25,9)	1,19 [0,88 ; 1,62]	1,28 [0,83 ; 1,95];	4,93 [-3,62 ; 13,49]				
		>=3	84	36 (42,9)	98	30 (30,6)	1,40 [0,95 ; 2,06]	1,70 [0,92 ; 3,13];			12,24 [-1,73 ; 26,22]	0,0918
		84	36 (42,9)	98	30 (30,6)	1,40 [0,95 ; 2,06]	1,70 [0,92 ; 3,13];	12,24 [-1,73 ; 26,22]				
	84	36 (42,9)	98	30 (30,6)	1,40 [0,95 ; 2,06]	1,70 [0,92 ; 3,13];	12,24 [-1,73 ; 26,22]					
	84	36 (42,9)	98	30 (30,6)	1,40 [0,95 ; 2,06]	1,70 [0,92 ; 3,13];	12,24 [-1,73 ; 26,22]	0,0918				
	2	235	82 (34,9)	247	72 (29,1)	1,20 [0,92 ; 1,55]	1,30 [0,89 ; 1,91];		5,74 [-2,58 ; 14,07]	0,2040		
	235	82 (34,9)	247	72 (29,1)	1,20 [0,92 ; 1,55]	1,30 [0,89 ; 1,91];	5,74 [-2,58 ; 14,07]					
	235	82 (34,9)	247	72 (29,1)	1,20 [0,92 ; 1,55]	1,30 [0,89 ; 1,91];	5,74 [-2,58 ; 14,07]					
	235	82 (34,9)	247	72 (29,1)	1,20 [0,92 ; 1,55]	1,30 [0,89 ; 1,91];	5,74 [-2,58 ; 14,07]					
	Race	Other	10	3 (30,0)	12	3 (25,0)	1,20 [0,31 ; 4,69]	1,29 [0,20 ; 8,43];	5,00 [-32,51 ; 42,51]	1,0000	0,9805	
		White	533	184 (34,5)	534	151 (28,3)	1,22 [1,02 ; 1,46]	1,34 [1,03 ; 1,73];	6,24 [0,69 ; 11,80]	0,0296		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	121 (35,1)	377	102 (27,1)	1,30 [1,04 ; 1,61]	1,46 [1,06 ; 2,00];	8,02 [1,27 ; 14,76]	0,0239	0,3448
	Yes	198	66 (33,3)	169	52 (30,8)	1,08 [0,80 ; 1,46]	1,12 [0,72 ; 1,75];	2,56 [-7,00 ; 12,13]	0,6542	
Region	Eastern Europe	490	178 (36,3)	493	148 (30,0)	1,21 [1,01 ; 1,45]	1,33 [1,02 ; 1,74];	6,31 [0,43 ; 12,18]	0,0420	0,6671
	USA and Western Europe	53	9 (17,0)	53	6 (11,3)	1,50 [0,57 ; 3,92]	1,60 [0,53 ; 4,87];	5,66 [-7,57 ; 18,89]	0,5786	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-429: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	39 (12,0)	302	41 (13,6)	0,88 [0,59 ; 1,33]	0,87 [0,54 ; 1,38];	-1,61 [-6,84 ; 3,62]	0,5519	0,6966
	>= 38 years	217	35 (16,1)	244	50 (20,5)	0,79 [0,53 ; 1,16]	0,75 [0,46 ; 1,20];	-4,36 [-11,41 ; 2,68]	0,2322	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	57 (13,6)	414	62 (15,0)	0,91 [0,65 ; 1,27]	0,90 [0,61 ; 1,32];	-1,34 [-6,10 ; 3,42]	0,6210	0,2383
	>3.5	125	17 (13,6)	132	29 (22,0)	0,62 [0,36 ; 1,07]	0,56 [0,29 ; 1,08];	-8,37 [-17,64 ; 0,90]	0,1032	
Gender	Female	344	51 (14,8)	355	57 (16,1)	0,92 [0,65 ; 1,31]	0,91 [0,60 ; 1,37];	-1,23 [-6,59 ; 4,13]	0,6765	0,2520
	Male	199	23 (11,6)	191	34 (17,8)	0,65 [0,40 ; 1,06]	0,60 [0,34 ; 1,07];	-6,24 [-13,25 ; 0,77]	0,0869	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	30 (11,6)	251	41 (16,3)	0,71 [0,46 ; 1,10]	0,67 [0,41 ; 1,12];	-4,71 [-10,72 ; 1,31]	0,1589	0,4202
	0	284	44 (15,5)	291	50 (17,2)	0,90 [0,62 ; 1,31]	0,88 [0,57 ; 1,38];	-1,69 [-7,73 ; 4,35]	0,6521	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	29 (12,9)	201	37 (18,4)	0,70 [0,45 ; 1,10]	0,66 [0,39 ; 1,12];	-5,46 [-12,39 ; 1,47]	0,1403	0,4697
		224	29 (12,9)	201	37 (18,4)	0,70 [0,45 ; 1,10]	0,66 [0,39 ; 1,12];	-5,46 [-12,39 ; 1,47]	0,1403	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	29 (12,9)	201	37 (18,4)	0,70 [0,45 ; 1,10]	0,66 [0,39 ; 1,12];	-5,46 [-12,39 ; 1,47]	0,1403	
		224	29 (12,9)	201	37 (18,4)	0,70 [0,45 ; 1,10]	0,66 [0,39 ; 1,12];	-5,46 [-12,39 ; 1,47]	0,1403	
	>=3	84	13 (15,5)	98	16 (16,3)	0,95 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,42 ; 2,08];	-0,85 [-11,50 ; 9,80]	1,0000	
		84	13 (15,5)	98	16 (16,3)	0,95 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,42 ; 2,08];	-0,85 [-11,50 ; 9,80]	1,0000	
		84	13 (15,5)	98	16 (16,3)	0,95 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,42 ; 2,08];	-0,85 [-11,50 ; 9,80]	1,0000	
		84	13 (15,5)	98	16 (16,3)	0,95 [0,48 ; 1,85]	0,94 [0,42 ; 2,08];	-0,85 [-11,50 ; 9,80]	1,0000	
	2	235	32 (13,6)	247	38 (15,4)	0,89 [0,57 ; 1,37]	0,87 [0,52 ; 1,44];	-1,77 [-8,05 ; 4,52]	0,6069	
		235	32 (13,6)	247	38 (15,4)	0,89 [0,57 ; 1,37]	0,87 [0,52 ; 1,44];	-1,77 [-8,05 ; 4,52]	0,6069	
		235	32 (13,6)	247	38 (15,4)	0,89 [0,57 ; 1,37]	0,87 [0,52 ; 1,44];	-1,77 [-8,05 ; 4,52]	0,6069	
		235	32 (13,6)	247	38 (15,4)	0,89 [0,57 ; 1,37]	0,87 [0,52 ; 1,44];	-1,77 [-8,05 ; 4,52]	0,6069	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	5 (41,7)	0,11 [0,01 ; 1,73]	0,06 [0,00 ; 1,36];	-37,76 [- 67,31 ; -8,22]	0,0239	0,9727
	White	533	74 (13,9)	534	86 (16,1)	0,86 [0,65 ; 1,15]	0,84 [0,60 ; 1,18];	-2,22 [-6,50 ; 2,06]	0,3456	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	44 (12,8)	377	66 (17,5)	0,73 [0,51 ; 1,04]	0,69 [0,46 ; 1,04];	-4,75 [-9,96 ; 0,45]	0,0789	0,2693
	Yes	198	30 (15,2)	169	25 (14,8)	1,02 [0,63 ; 1,67]	1,03 [0,58 ; 1,83];	0,36 [-6,96 ; 7,68]	1,0000	
Region	Eastern Europe	490	64 (13,1)	493	79 (16,0)	0,82 [0,60 ; 1,11]	0,79 [0,55 ; 1,12];	-2,96 [-7,37 ; 1,44]	0,2056	0,9572
	USA and Western Europe	53	10 (18,9)	53	12 (22,6)	0,83 [0,39 ; 1,76]	0,79 [0,31 ; 2,04];	-3,77 [-19,20 ; 11,65]	0,8112	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-430: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Schmerzen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	85 (26,1)	302	52 (17,2)	1,51 [1,11 ; 2,06]	1,70 [1,15 ; 2,50];	8,86 [2,46 ; 15,25]	0,0089	0,1238
	>= 38 years	217	54 (24,9)	244	57 (23,4)	1,07 [0,77 ; 1,47]	1,09 [0,71 ; 1,67];	1,52 [-6,30 ; 9,35]	0,7438	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	111 (26,6)	414	81 (19,6)	1,36 [1,05 ; 1,75]	1,49 [1,07 ; 2,06];	6,99 [1,29 ; 12,69]	0,0172	0,3520
	>3.5	125	28 (22,4)	132	28 (21,2)	1,06 [0,66 ; 1,68]	1,07 [0,59 ; 1,94];	1,19 [-8,91 ; 11,29]	0,8802	
Gender	Female	344	86 (25,0)	355	78 (22,0)	1,14 [0,87 ; 1,49]	1,18 [0,83 ; 1,68];	3,03 [-3,26 ; 9,31]	0,3724	0,1346
	Male	199	53 (26,6)	191	31 (16,2)	1,64 [1,10 ; 2,44]	1,87 [1,14 ; 3,08];	10,40 [2,34 ; 18,47]	0,0138	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	67 (26,0)	251	51 (20,3)	1,28 [0,93 ; 1,76]	1,38 [0,91 ; 2,08];	5,65 [-1,66 ; 12,96]	0,1421	0,9557
	0	284	72 (25,4)	291	57 (19,6)	1,29 [0,95 ; 1,76]	1,39 [0,94 ; 2,07];	5,76 [-1,05 ; 12,58]	0,1098	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	59 (26,3)	201	36 (17,9)	1,47 [1,02 ; 2,13]	1,64 [1,03 ; 2,62];	8,43 [0,59 ; 16,26]	0,0471	0,7977
		224	59 (26,3)	201	36 (17,9)	1,47 [1,02 ; 2,13]	1,64 [1,03 ; 2,62];	8,43 [0,59 ; 16,26]	0,0471	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to study start		224	59 (26,3)	201	36 (17,9)	1,47 [1,02 ; 2,13]	1,64 [1,03 ; 2,62];	8,43 [0,59 ; 16,26]	0,0471	
		224	59 (26,3)	201	36 (17,9)	1,47 [1,02 ; 2,13]	1,64 [1,03 ; 2,62];	8,43 [0,59 ; 16,26]	0,0471	
	>=3	84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
		84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
		84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
		84	28 (33,3)	98	24 (24,5)	1,36 [0,86 ; 2,16]	1,54 [0,81 ; 2,94];	8,84 [-4,35 ; 22,04]	0,1935	
	2	235	52 (22,1)	247	49 (19,8)	1,12 [0,79 ; 1,58]	1,15 [0,74 ; 1,78];	2,29 [-4,98 ; 9,56]	0,5763	
		235	52 (22,1)	247	49 (19,8)	1,12 [0,79 ; 1,58]	1,15 [0,74 ; 1,78];	2,29 [-4,98 ; 9,56]	0,5763	
		235	52 (22,1)	247	49 (19,8)	1,12 [0,79 ; 1,58]	1,15 [0,74 ; 1,78];	2,29 [-4,98 ; 9,56]	0,5763	
		235	52 (22,1)	247	49 (19,8)	1,12 [0,79 ; 1,58]	1,15 [0,74 ; 1,78];	2,29 [-4,98 ; 9,56]	0,5763	
Race	Other	10	3 (30,0)	12	3 (25,0)	1,20 [0,31 ; 4,69]	1,29 [0,20 ; 8,43];	5,00 [-32,51 ; 42,51]	1,0000	0,9224
	White	533	136 (25,5)	534	106 (19,9)	1,29 [1,03 ; 1,61]	1,38 [1,04 ; 1,85];	5,67 [0,65 ; 10,68]	0,0284	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	90 (26,1)	377	74 (19,6)	1,33 [1,01 ; 1,74]	1,45 [1,02 ; 2,05];	6,46 [0,33 ; 12,59]	0,0411	0,6569
	Yes	198	49 (24,7)	169	35 (20,7)	1,19 [0,82 ; 1,75]	1,26 [0,77 ; 2,06];	4,04 [-4,53 ; 12,61]	0,3847	
Region	Eastern Europe	490	131 (26,7)	493	104 (21,1)	1,27 [1,01 ; 1,59]	1,36 [1,02 ; 1,83];	5,64 [0,32 ; 10,96]	0,0434	0,6713
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	53	5 (9,4)	1,60 [0,56 ; 4,57]	1,71 [0,52 ; 5,60];	5,66 [-6,78 ; 18,10]	0,5553	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-431: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	44 (13,5)	302	49 (16,2)	0,83 [0,57 ; 1,21]	0,81 [0,52 ; 1,25];	-2,73 [-8,30 ; 2,84]	0,3690	0,4986
	>= 38 years	217	51 (23,5)	244	58 (23,8)	0,99 [0,71 ; 1,37]	0,99 [0,64 ; 1,52];	-0,27 [-8,04 ; 7,50]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	61 (14,6)	414	70 (16,9)	0,86 [0,63 ; 1,18]	0,84 [0,58 ; 1,22];	-2,31 [-7,26 ; 2,63]	0,3920	0,6508
	>3.5	125	34 (27,2)	132	37 (28,0)	0,97 [0,65 ; 1,44]	0,96 [0,56 ; 1,66];	-0,83 [-11,76 ; 10,10]	0,8900	
Gender	Female	344	64 (18,6)	355	73 (20,6)	0,90 [0,67 ; 1,22]	0,88 [0,61 ; 1,28];	-1,96 [-7,84 ; 3,92]	0,5676	0,9034
	Male	199	31 (15,6)	191	34 (17,8)	0,88 [0,56 ; 1,36]	0,85 [0,50 ; 1,45];	-2,22 [-9,63 ; 5,18]	0,5884	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	44 (17,1)	251	43 (17,1)	1,00 [0,68 ; 1,46]	0,99 [0,63 ; 1,58];	-0,08 [-6,62 ; 6,46]	1,0000	0,4807
	0	284	51 (18,0)	291	63 (21,6)	0,83 [0,60 ; 1,15]	0,79 [0,52 ; 1,20];	-3,69 [-10,20 ; 2,81]	0,2959	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	34 (15,2)	201	43 (21,4)	0,71 [0,47 ; 1,07]	0,66 [0,40 ; 1,08];	-6,21 [-13,58 ; 1,15]	0,1025	0,3113
		224	34 (15,2)	201	43 (21,4)	0,71 [0,47 ; 1,07]	0,66 [0,40 ; 1,08];	-6,21 [-13,58 ; 1,15]	0,1025	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	34 (15,2)	201	43 (21,4)	0,71 [0,47 ; 1,07]	0,66 [0,40 ; 1,08];	-6,21 [-13,58 ; 1,15]	0,1025		
		224	34 (15,2)	201	43 (21,4)	0,71 [0,47 ; 1,07]	0,66 [0,40 ; 1,08];	-6,21 [-13,58 ; 1,15]	0,1025		
		>=3	84	19 (22,6)	98	22 (22,4)	1,01 [0,59 ; 1,73]	1,01 [0,50 ; 2,03];	0,17 [-12,01 ; 12,35]	1,0000	
		84	19 (22,6)	98	22 (22,4)	1,01 [0,59 ; 1,73]	1,01 [0,50 ; 2,03];	0,17 [-12,01 ; 12,35]	1,0000		
		84	19 (22,6)	98	22 (22,4)	1,01 [0,59 ; 1,73]	1,01 [0,50 ; 2,03];	0,17 [-12,01 ; 12,35]	1,0000		
		84	19 (22,6)	98	22 (22,4)	1,01 [0,59 ; 1,73]	1,01 [0,50 ; 2,03];	0,17 [-12,01 ; 12,35]	1,0000		
	2	235	42 (17,9)	247	42 (17,0)	1,05 [0,71 ; 1,55]	1,06 [0,66 ; 1,70];	0,87 [-5,91 ; 7,65]	0,8113		
		235	42 (17,9)	247	42 (17,0)	1,05 [0,71 ; 1,55]	1,06 [0,66 ; 1,70];	0,87 [-5,91 ; 7,65]	0,8113		
		235	42 (17,9)	247	42 (17,0)	1,05 [0,71 ; 1,55]	1,06 [0,66 ; 1,70];	0,87 [-5,91 ; 7,65]	0,8113		
		235	42 (17,9)	247	42 (17,0)	1,05 [0,71 ; 1,55]	1,06 [0,66 ; 1,70];	0,87 [-5,91 ; 7,65]	0,8113		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	2 (16,7)	0,24 [0,01 ; 4,42]	0,20 [0,01 ; 4,69];	-14,69 [- 39,39 ; 10,02]	0,4805	0,9743
		White	533	95 (17,8)	534	105 (19,7)	0,91 [0,71 ; 1,16]	0,89 [0,65 ; 1,21];	-1,84 [-6,52 ; 2,84]	0,4803	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	61 (17,7)	377	67 (17,8)	0,99 [0,73 ; 1,36]	0,99 [0,68 ; 1,46];	-0,09 [-5,67 ; 5,49]	1,0000	0,2312
	Yes	198	34 (17,2)	169	40 (23,7)	0,73 [0,48 ; 1,09]	0,67 [0,40 ; 1,12];	-6,50 [-14,78 ; 1,79]	0,1509	
Region	Eastern Europe	490	88 (18,0)	493	96 (19,5)	0,92 [0,71 ; 1,20]	0,91 [0,66 ; 1,25];	-1,51 [-6,39 ; 3,36]	0,5675	0,4232
	USA and Western Europe	53	7 (13,2)	53	11 (20,8)	0,64 [0,27 ; 1,52]	0,58 [0,21 ; 1,64];	-7,55 [-21,77 ; 6,68]	0,4385	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-432: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	43 (13,2)	302	35 (11,6)	1,14 [0,75 ; 1,73]	1,16 [0,72 ; 1,87];	1,60 [-3,55 ; 6,75]	0,6284	0,6546
	>= 38 years	217	40 (18,4)	244	45 (18,4)	1,00 [0,68 ; 1,47]	1,00 [0,62 ; 1,60];	-0,01 [-7,10 ; 7,08]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	65 (15,6)	414	52 (12,6)	1,24 [0,88 ; 1,74]	1,28 [0,87 ; 1,90];	2,99 [-1,73 ; 7,71]	0,2320	0,0651
	>3.5	125	18 (14,4)	132	28 (21,2)	0,68 [0,40 ; 1,16]	0,62 [0,33 ; 1,20];	-6,81 [-16,11 ; 2,49]	0,1929	
Gender	Female	344	48 (14,0)	355	50 (14,1)	0,99 [0,69 ; 1,43]	0,99 [0,65 ; 1,52];	-0,13 [-5,28 ; 5,02]	1,0000	0,6782
	Male	199	35 (17,6)	191	30 (15,7)	1,12 [0,72 ; 1,75]	1,15 [0,67 ; 1,95];	1,88 [-5,51 ; 9,27]	0,6841	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	36 (14,0)	251	36 (14,3)	0,97 [0,63 ; 1,49]	0,97 [0,59 ; 1,59];	-0,39 [-6,45 ; 5,67]	1,0000	0,6304
	0	284	47 (16,5)	291	43 (14,8)	1,12 [0,77 ; 1,64]	1,14 [0,73 ; 1,79];	1,77 [-4,17 ; 7,71]	0,5683	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	29 (12,9)	201	23 (11,4)	1,13 [0,68 ; 1,89]	1,15 [0,64 ; 2,06];	1,50 [-4,72 ; 7,72]	0,6594	0,6051
		224	29 (12,9)	201	23 (11,4)	1,13 [0,68 ; 1,89]	1,15 [0,64 ; 2,06];	1,50 [-4,72 ; 7,72]	0,6594	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	29 (12,9)	201	23 (11,4)	1,13 [0,68 ; 1,89]	1,15 [0,64 ; 2,06];	1,50 [-4,72 ; 7,72]	0,6594	
		224	29 (12,9)	201	23 (11,4)	1,13 [0,68 ; 1,89]	1,15 [0,64 ; 2,06];	1,50 [-4,72 ; 7,72]	0,6594	
	>=3	84	18 (21,4)	98	15 (15,3)	1,40 [0,75 ; 2,60]	1,51 [0,71 ; 3,22];	6,12 [-5,18 ; 17,43]	0,3364	
		84	18 (21,4)	98	15 (15,3)	1,40 [0,75 ; 2,60]	1,51 [0,71 ; 3,22];	6,12 [-5,18 ; 17,43]	0,3364	
		84	18 (21,4)	98	15 (15,3)	1,40 [0,75 ; 2,60]	1,51 [0,71 ; 3,22];	6,12 [-5,18 ; 17,43]	0,3364	
		84	18 (21,4)	98	15 (15,3)	1,40 [0,75 ; 2,60]	1,51 [0,71 ; 3,22];	6,12 [-5,18 ; 17,43]	0,3364	
	2	235	36 (15,3)	247	42 (17,0)	0,90 [0,60 ; 1,35]	0,88 [0,54 ; 1,44];	-1,68 [-8,25 ; 4,88]	0,6233	
		235	36 (15,3)	247	42 (17,0)	0,90 [0,60 ; 1,35]	0,88 [0,54 ; 1,44];	-1,68 [-8,25 ; 4,88]	0,6233	
		235	36 (15,3)	247	42 (17,0)	0,90 [0,60 ; 1,35]	0,88 [0,54 ; 1,44];	-1,68 [-8,25 ; 4,88]	0,6233	
		235	36 (15,3)	247	42 (17,0)	0,90 [0,60 ; 1,35]	0,88 [0,54 ; 1,44];	-1,68 [-8,25 ; 4,88]	0,6233	
Race	Other	10	2 (20,0)	12	1 (8,3)	2,40 [0,25 ; 22,75]	2,75 [0,21 ; 35,84];	11,67 [-17,64 ; 40,98]	0,5714	0,4641
	White	533	81 (15,2)	534	79 (14,8)	1,03 [0,77 ; 1,37]	1,03 [0,74 ; 1,44];	0,40 [-3,88 ; 4,69]	0,8642	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	46 (13,3)	377	51 (13,5)	0,99 [0,68 ; 1,43]	0,98 [0,64 ; 1,51];	-0,19 [-5,17 ; 4,78]	1,0000	0,7348
	Yes	198	37 (18,7)	169	29 (17,2)	1,09 [0,70 ; 1,69]	1,11 [0,65 ; 1,90];	1,53 [-6,33 ; 9,39]	0,7854	
Region	Eastern Europe	490	75 (15,3)	493	73 (14,8)	1,03 [0,77 ; 1,39]	1,04 [0,73 ; 1,47];	0,50 [-3,97 ; 4,97]	0,8586	0,8421
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	53	7 (13,2)	1,14 [0,45 ; 2,93]	1,17 [0,39 ; 3,49];	1,89 [-11,38 ; 15,15]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-433: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	34 (10,4)	302	48 (15,9)	0,66 [0,44 ; 0,99]	0,62 [0,38 ; 0,99];	-5,46 [-10,76 ; -0,17]	0,0446	0,4124
	>= 38 years	217	39 (18,0)	244	53 (21,7)	0,83 [0,57 ; 1,20]	0,79 [0,50 ; 1,25];	-3,75 [-11,02 ; 3,52]	0,3510	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	48 (11,5)	414	76 (18,4)	0,63 [0,45 ; 0,87]	0,58 [0,39 ; 0,85];	-6,87 [-11,70 ; -2,05]	0,0063	0,0879
	>3.5	125	25 (20,0)	132	25 (18,9)	1,06 [0,64 ; 1,74]	1,07 [0,58 ; 1,98];	1,06 [-8,63 ; 10,75]	0,8755	
Gender	Female	344	47 (13,7)	355	63 (17,7)	0,77 [0,54 ; 1,09]	0,73 [0,49 ; 1,11];	-4,08 [-9,47 ; 1,30]	0,1468	0,5883
	Male	199	26 (13,1)	191	38 (19,9)	0,66 [0,42 ; 1,04]	0,61 [0,35 ; 1,04];	-6,83 [-14,18 ; 0,52]	0,0762	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	30 (11,6)	251	43 (17,1)	0,68 [0,44 ; 1,05]	0,64 [0,39 ; 1,05];	-5,50 [-11,59 ; 0,58]	0,0784	0,6952
	0	284	43 (15,1)	291	58 (19,9)	0,76 [0,53 ; 1,09]	0,72 [0,46 ; 1,11];	-4,79 [-10,99 ; 1,41]	0,1541	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	30 (13,4)	201	42 (20,9)	0,64 [0,42 ; 0,98]	0,59 [0,35 ; 0,98];	-7,50 [-14,68 ; -0,33]	0,0516	0,4841
		224	30 (13,4)	201	42 (20,9)	0,64 [0,42 ; 0,98]	0,59 [0,35 ; 0,98];	-7,50 [-14,68 ; -0,33]	0,0516	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	30 (13,4)	201	42 (20,9)	0,64 [0,42 ; 0,98]	0,59 [0,35 ; 0,98];	-7,50 [-14,68 ; -0,33]	0,0516	
		224	30 (13,4)	201	42 (20,9)	0,64 [0,42 ; 0,98]	0,59 [0,35 ; 0,98];	-7,50 [-14,68 ; -0,33]	0,0516	
	>=3	84	15 (17,9)	98	21 (21,4)	0,83 [0,46 ; 1,51]	0,80 [0,38 ; 1,67];	-3,57 [-15,11 ; 7,96]	0,5803	
		84	15 (17,9)	98	21 (21,4)	0,83 [0,46 ; 1,51]	0,80 [0,38 ; 1,67];	-3,57 [-15,11 ; 7,96]	0,5803	
		84	15 (17,9)	98	21 (21,4)	0,83 [0,46 ; 1,51]	0,80 [0,38 ; 1,67];	-3,57 [-15,11 ; 7,96]	0,5803	
		84	15 (17,9)	98	21 (21,4)	0,83 [0,46 ; 1,51]	0,80 [0,38 ; 1,67];	-3,57 [-15,11 ; 7,96]	0,5803	
	2	235	28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908	
		235	28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908	
		235	28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908	
		235	28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	4 (33,3)	0,13 [0,01 ; 2,18]	0,09 [0,00 ; 1,92];	-30,07 [- 58,71 ; -1,43]	0,0964	0,9734
	White	533	73 (13,7)	534	97 (18,2)	0,75 [0,57 ; 1,00]	0,71 [0,51 ; 1,00];	-4,47 [-8,85 ; -0,09]	0,0542	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	45 (13,0)	377	70 (18,6)	0,70 [0,50 ; 0,99]	0,66 [0,44 ; 0,99];	-5,52 [-10,82 ; -0,23]	0,0528	0,7544
	Yes	198	28 (14,1)	169	31 (18,3)	0,77 [0,48 ; 1,23]	0,73 [0,42 ; 1,28];	-4,20 [-11,79 ; 3,39]	0,3188	
Region	Eastern Europe	490	67 (13,7)	493	90 (18,3)	0,75 [0,56 ; 1,00]	0,71 [0,50 ; 1,00];	-4,58 [-9,15 ; -0,01]	0,0554	0,5199
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	11 (20,8)	0,55 [0,22 ; 1,37]	0,49 [0,17 ; 1,43];	-9,43 [-23,29 ; 4,42]	0,2897	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-434: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der soziale Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	97 (29,8)	302	65 (21,5)	1,38 [1,05 ; 1,82]	1,54 [1,07 ; 2,22];	8,23 [1,44 ; 15,02]	0,0223	0,0041
	>= 38 years	217	42 (19,4)	244	65 (26,6)	0,73 [0,52 ; 1,02]	0,66 [0,43 ; 1,03];	-7,28 [-14,93 ; 0,36]	0,0769	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	109 (26,1)	414	91 (22,0)	1,19 [0,93 ; 1,51]	1,25 [0,91 ; 1,72];	4,10 [-1,70 ; 9,89]	0,1690	0,1191
	>3.5	125	30 (24,0)	132	39 (29,5)	0,81 [0,54 ; 1,22]	0,75 [0,43 ; 1,31];	-5,55 [-16,35 ; 5,25]	0,3281	
Gender	Female	344	91 (26,5)	355	91 (25,6)	1,03 [0,80 ; 1,32]	1,04 [0,74 ; 1,46];	0,82 [-5,69 ; 7,33]	0,8632	0,5561
	Male	199	48 (24,1)	191	39 (20,4)	1,18 [0,81 ; 1,72]	1,24 [0,77 ; 2,00];	3,70 [-4,55 ; 11,95]	0,3967	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	72 (27,9)	251	65 (25,9)	1,08 [0,81 ; 1,44]	1,11 [0,75 ; 1,64];	2,01 [-5,69 ; 9,71]	0,6187	0,9244
	0	284	67 (23,6)	291	65 (22,3)	1,06 [0,78 ; 1,42]	1,07 [0,73 ; 1,58];	1,25 [-5,62 ; 8,13]	0,7663	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	53 (23,7)	201	44 (21,9)	1,08 [0,76 ; 1,54]	1,11 [0,70 ; 1,74];	1,77 [-6,21 ; 9,75]	0,7287	0,3512
		224	53 (23,7)	201	44 (21,9)	1,08 [0,76 ; 1,54]	1,11 [0,70 ; 1,74];	1,77 [-6,21 ; 9,75]	0,7287	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	224	53 (23,7)	201	44 (21,9)	1,08 [0,76 ; 1,54]	1,11 [0,70 ; 1,74];	1,77 [-6,21 ; 9,75]	0,7287	
		224	53 (23,7)	201	44 (21,9)	1,08 [0,76 ; 1,54]	1,11 [0,70 ; 1,74];	1,77 [-6,21 ; 9,75]	0,7287	
		84	26 (31,0)	98	21 (21,4)	1,44 [0,88 ; 2,37]	1,64 [0,84 ; 3,21];	9,52 [-3,27 ; 22,32]	0,1747	
		84	26 (31,0)	98	21 (21,4)	1,44 [0,88 ; 2,37]	1,64 [0,84 ; 3,21];	9,52 [-3,27 ; 22,32]	0,1747	
	2	84	26 (31,0)	98	21 (21,4)	1,44 [0,88 ; 2,37]	1,64 [0,84 ; 3,21];	9,52 [-3,27 ; 22,32]	0,1747	
		84	26 (31,0)	98	21 (21,4)	1,44 [0,88 ; 2,37]	1,64 [0,84 ; 3,21];	9,52 [-3,27 ; 22,32]	0,1747	
		235	60 (25,5)	247	65 (26,3)	0,97 [0,72 ; 1,31]	0,96 [0,64 ; 1,44];	-0,78 [-8,61 ; 7,04]	0,9172	
		235	60 (25,5)	247	65 (26,3)	0,97 [0,72 ; 1,31]	0,96 [0,64 ; 1,44];	-0,78 [-8,61 ; 7,04]	0,9172	
Race	Other	10	2 (20,0)	12	3 (25,0)	0,80 [0,16 ; 3,88]	0,75 [0,10 ; 5,69];	-5,00 [-39,85 ; 29,85]	1,0000	0,7121
	White	533	137 (25,7)	534	127 (23,8)	1,08 [0,88 ; 1,33]	1,11 [0,84 ; 1,46];	1,92 [-3,26 ; 7,10]	0,4787	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	87 (25,2)	377	87 (23,1)	1,09 [0,84 ; 1,42]	1,12 [0,80 ; 1,58];	2,14 [-4,11 ; 8,39]	0,5422	0,7970
	Yes	198	52 (26,3)	169	43 (25,4)	1,03 [0,73 ; 1,46]	1,04 [0,65 ; 1,67];	0,82 [-8,16 ; 9,80]	0,9051	
Region	Eastern Europe	490	128 (26,1)	493	122 (24,7)	1,06 [0,85 ; 1,31]	1,08 [0,81 ; 1,43];	1,38 [-4,07 ; 6,82]	0,6604	0,5452
	USA and Western Europe	53	11 (20,8)	53	8 (15,1)	1,38 [0,60 ; 3,14]	1,47 [0,54 ; 4,02];	5,66 [-8,90 ; 20,22]	0,6134	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-435: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der gesundheitlichen Belastung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Age	< 38 years	326	28 (8,6)	302	37 (12,3)	0,70 [0,44 ; 1,12]	0,67 [0,40 ; 1,13];	-3,66 [-8,45 ; 1,13]	0,1497	0,3291
	>= 38 years	217	38 (17,5)	244	45 (18,4)	0,95 [0,64 ; 1,40]	0,94 [0,58 ; 1,51];	-0,93 [-7,95 ; 6,09]	0,8094	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	46 (11,0)	414	53 (12,8)	0,86 [0,59 ; 1,25]	0,84 [0,55 ; 1,28];	-1,80 [-6,20 ; 2,60]	0,4544	0,6091
	>3.5	125	20 (16,0)	132	29 (22,0)	0,73 [0,44 ; 1,22]	0,68 [0,36 ; 1,27];	-5,97 [-15,52 ; 3,58]	0,2668	
Gender	Female	344	47 (13,7)	355	50 (14,1)	0,97 [0,67 ; 1,40]	0,97 [0,63 ; 1,48];	-0,42 [-5,55 ; 4,70]	0,9131	0,1084
	Male	199	19 (9,5)	191	32 (16,8)	0,57 [0,33 ; 0,97]	0,52 [0,29 ; 0,96];	-7,21 [-13,89 ; -0,52]	0,0366	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	26 (10,1)	251	35 (13,9)	0,72 [0,45 ; 1,16]	0,69 [0,40 ; 1,19];	-3,87 [-9,51 ; 1,78]	0,2192	0,5503
	0	284	40 (14,1)	291	47 (16,2)	0,87 [0,59 ; 1,29]	0,85 [0,54 ; 1,34];	-2,07 [-7,92 ; 3,79]	0,5608	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	25 (11,2)	201	33 (16,4)	0,68 [0,42 ; 1,10]	0,64 [0,37 ; 1,12];	-5,26 [-11,83 ; 1,32]	0,1217	0,1211
		224	25 (11,2)	201	33 (16,4)	0,68 [0,42 ; 1,10]	0,64 [0,37 ; 1,12];	-5,26 [-11,83 ; 1,32]	0,1217	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	25 (11,2)	201	33 (16,4)	0,68 [0,42 ; 1,10]	0,64 [0,37 ; 1,12];	-5,26 [-11,83 ; 1,32]	0,1217	
		224	25 (11,2)	201	33 (16,4)	0,68 [0,42 ; 1,10]	0,64 [0,37 ; 1,12];	-5,26 [-11,83 ; 1,32]	0,1217	
	>=3	84	13 (15,5)	98	11 (11,2)	1,38 [0,65 ; 2,91]	1,45 [0,61 ; 3,43];	4,25 [-5,69 ; 14,20]	0,5106	
		84	13 (15,5)	98	11 (11,2)	1,38 [0,65 ; 2,91]	1,45 [0,61 ; 3,43];	4,25 [-5,69 ; 14,20]	0,5106	
		84	13 (15,5)	98	11 (11,2)	1,38 [0,65 ; 2,91]	1,45 [0,61 ; 3,43];	4,25 [-5,69 ; 14,20]	0,5106	
		84	13 (15,5)	98	11 (11,2)	1,38 [0,65 ; 2,91]	1,45 [0,61 ; 3,43];	4,25 [-5,69 ; 14,20]	0,5106	
	2	235	28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908	
		235	28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908	
235		28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908		
235		28 (11,9)	247	38 (15,4)	0,77 [0,49 ; 1,22]	0,74 [0,44 ; 1,26];	-3,47 [-9,59 ; 2,65]	0,2908		
Race	Other	10	1 (10,0)	12	3 (25,0)	0,40 [0,05 ; 3,27]	0,33 [0,03 ; 3,84];	-15,00 [- 45,76 ; 15,76]	0,5940	0,5055
	White	533	65 (12,2)	534	79 (14,8)	0,82 [0,61 ; 1,12]	0,80 [0,56 ; 1,14];	-2,60 [-6,70 ; 1,50]	0,2441	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	39 (11,3)	377	54 (14,3)	0,79 [0,54 ; 1,16]	0,76 [0,49 ; 1,18];	-3,02 [-7,88 ; 1,85]	0,2661	0,8948
	Yes	198	27 (13,6)	169	28 (16,6)	0,82 [0,51 ; 1,34]	0,80 [0,45 ; 1,41];	-2,93 [-10,30 ; 4,44]	0,4652	
Region	Eastern Europe	490	59 (12,0)	493	73 (14,8)	0,81 [0,59 ; 1,12]	0,79 [0,54 ; 1,14];	-2,77 [-7,02 ; 1,49]	0,2242	0,9282
	USA and Western Europe	53	7 (13,2)	53	9 (17,0)	0,78 [0,31 ; 1,93]	0,74 [0,26 ; 2,17];	-3,77 [-17,38 ; 9,84]	0,7870	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-436: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der gesundheitlichen Belastung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	130 (39,9)	302	99 (32,8)	1,22 [0,99 ; 1,50]	1,36 [0,98 ; 1,89];	7,10 [-0,41 ; 14,60]	0,0684	0,8533
	>= 38 years	217	68 (31,3)	244	65 (26,6)	1,18 [0,88 ; 1,57]	1,26 [0,84 ; 1,88];	4,70 [-3,60 ; 13,00]	0,3032	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	163 (39,0)	414	130 (31,4)	1,24 [1,03 ; 1,50]	1,40 [1,05 ; 1,86];	7,59 [1,13 ; 14,06]	0,0244	0,5580
	>3.5	125	35 (28,0)	132	34 (25,8)	1,09 [0,73 ; 1,63]	1,12 [0,65 ; 1,95];	2,24 [-8,60 ; 13,09]	0,7784	
Gender	Female	344	123 (35,8)	355	114 (32,1)	1,11 [0,91 ; 1,37]	1,18 [0,86 ; 1,61];	3,64 [-3,37 ; 10,66]	0,3377	0,1660
	Male	199	75 (37,7)	191	50 (26,2)	1,44 [1,07 ; 1,94]	1,71 [1,11 ; 2,63];	11,51 [2,33 ; 20,69]	0,0170	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	99 (38,4)	251	86 (34,3)	1,12 [0,89 ; 1,41]	1,19 [0,83 ; 1,72];	4,11 [-4,24 ; 12,46]	0,3574	0,2798
	0	284	99 (34,9)	291	75 (25,8)	1,35 [1,05 ; 1,74]	1,54 [1,08 ; 2,21];	9,09 [1,60 ; 16,57]	0,0185	
	NA	1	0 (0,0)	4	3 (75,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	81 (36,2)	201	56 (27,9)	1,30 [0,98 ; 1,72]	1,47 [0,97 ; 2,21];	8,30 [-0,53 ; 17,13]	0,0773	0,8271
		224	81 (36,2)	201	56 (27,9)	1,30 [0,98 ; 1,72]	1,47 [0,97 ; 2,21];	8,30 [-0,53 ; 17,13]	0,0773	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
prior to study start		224	81 (36,2)	201	56 (27,9)	1,30 [0,98 ; 1,72]	1,47 [0,97 ; 2,21];	8,30 [-0,53 ; 17,13]	0,0773	
		224	81 (36,2)	201	56 (27,9)	1,30 [0,98 ; 1,72]	1,47 [0,97 ; 2,21];	8,30 [-0,53 ; 17,13]	0,0773	
	>=3	84	37 (44,0)	98	35 (35,7)	1,23 [0,86 ; 1,77]	1,42 [0,78 ; 2,57];	8,33 [-5,90 ; 22,57]	0,2883	
		84	37 (44,0)	98	35 (35,7)	1,23 [0,86 ; 1,77]	1,42 [0,78 ; 2,57];	8,33 [-5,90 ; 22,57]	0,2883	
		84	37 (44,0)	98	35 (35,7)	1,23 [0,86 ; 1,77]	1,42 [0,78 ; 2,57];	8,33 [-5,90 ; 22,57]	0,2883	
		84	37 (44,0)	98	35 (35,7)	1,23 [0,86 ; 1,77]	1,42 [0,78 ; 2,57];	8,33 [-5,90 ; 22,57]	0,2883	
	2	235	80 (34,0)	247	73 (29,6)	1,15 [0,89 ; 1,50]	1,23 [0,84 ; 1,81];	4,49 [-3,82 ; 12,80]	0,3277	
		235	80 (34,0)	247	73 (29,6)	1,15 [0,89 ; 1,50]	1,23 [0,84 ; 1,81];	4,49 [-3,82 ; 12,80]	0,3277	
235		80 (34,0)	247	73 (29,6)	1,15 [0,89 ; 1,50]	1,23 [0,84 ; 1,81];	4,49 [-3,82 ; 12,80]	0,3277		
235		80 (34,0)	247	73 (29,6)	1,15 [0,89 ; 1,50]	1,23 [0,84 ; 1,81];	4,49 [-3,82 ; 12,80]	0,3277		
Race	Other	10	3 (30,0)	12	4 (33,3)	0,90 [0,26 ; 3,11]	0,86 [0,14 ; 5,23];	-3,33 [-42,30 ; 35,63]	1,0000	0,6335
	White	533	195 (36,6)	534	160 (30,0)	1,22 [1,03 ; 1,45]	1,35 [1,04 ; 1,74];	6,62 [0,98 ; 12,26]	0,0230	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	135 (39,1)	377	112 (29,7)	1,32 [1,07 ; 1,61]	1,52 [1,12 ; 2,07];	9,42 [2,51 ; 16,34]	0,0095	0,1965
	Yes	198	63 (31,8)	169	52 (30,8)	1,03 [0,76 ; 1,40]	1,05 [0,67 ; 1,64];	1,05 [-8,46 ; 10,56]	0,9102	
Region	Eastern Europe	490	184 (37,6)	493	152 (30,8)	1,22 [1,02 ; 1,45]	1,35 [1,04 ; 1,76];	6,72 [0,80 ; 12,64]	0,0267	0,9034
	USA and Western Europe	53	14 (26,4)	53	12 (22,6)	1,17 [0,60 ; 2,28]	1,23 [0,51 ; 2,98];	3,77 [-12,59 ; 20,14]	0,8217	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-437: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	22 (6,7)	302	25 (8,3)	0,82 [0,47 ; 1,41]	0,80 [0,44 ; 1,45];	-1,53 [-5,66 ; 2,60]	0,5444	0,9072
	>= 38 years	217	19 (8,8)	244	25 (10,2)	0,85 [0,48 ; 1,51]	0,84 [0,45 ; 1,57];	-1,49 [-6,84 ; 3,86]	0,6359	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	33 (7,9)	414	37 (8,9)	0,88 [0,56 ; 1,38]	0,87 [0,53 ; 1,43];	-1,04 [-4,82 ; 2,73]	0,6188	0,5308
	>3.5	125	8 (6,4)	132	13 (9,8)	0,65 [0,28 ; 1,51]	0,63 [0,25 ; 1,57];	-3,45 [-10,10 ; 3,20]	0,3668	
Gender	Female	344	24 (7,0)	355	37 (10,4)	0,67 [0,41 ; 1,09]	0,64 [0,38 ; 1,10];	-3,45 [-7,61 ; 0,72]	0,1100	0,1486
	Male	199	17 (8,5)	191	13 (6,8)	1,26 [0,63 ; 2,51]	1,28 [0,60 ; 2,71];	1,74 [-3,54 ; 7,01]	0,5719	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	20 (7,8)	251	27 (10,8)	0,72 [0,42 ; 1,25]	0,70 [0,38 ; 1,28];	-3,01 [-8,04 ; 2,03]	0,2844	0,6029
	0	284	20 (7,0)	291	23 (7,9)	0,89 [0,50 ; 1,59]	0,88 [0,47 ; 1,65];	-0,86 [-5,16 ; 3,44]	0,7524	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	14 (6,2)	201	14 (7,0)	0,90 [0,44 ; 1,84]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-0,72 [-5,45 ; 4,02]	0,8457	0,7826
		224	14 (6,2)	201	14 (7,0)	0,90 [0,44 ; 1,84]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-0,72 [-5,45 ; 4,02]	0,8457	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	14 (6,2)	201	14 (7,0)	0,90 [0,44 ; 1,84]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-0,72 [-5,45 ; 4,02]	0,8457		
		224	14 (6,2)	201	14 (7,0)	0,90 [0,44 ; 1,84]	0,89 [0,41 ; 1,92];	-0,72 [-5,45 ; 4,02]	0,8457		
		>=3	84	9 (10,7)	98	10 (10,2)	1,05 [0,45 ; 2,46]	1,06 [0,41 ; 2,74];	0,51 [-8,42 ; 9,44]	1,0000	
		84	9 (10,7)	98	10 (10,2)	1,05 [0,45 ; 2,46]	1,06 [0,41 ; 2,74];	0,51 [-8,42 ; 9,44]	1,0000		
	84	9 (10,7)	98	10 (10,2)	1,05 [0,45 ; 2,46]	1,06 [0,41 ; 2,74];	0,51 [-8,42 ; 9,44]	1,0000			
	84	9 (10,7)	98	10 (10,2)	1,05 [0,45 ; 2,46]	1,06 [0,41 ; 2,74];	0,51 [-8,42 ; 9,44]	1,0000			
	2	235	18 (7,7)	247	26 (10,5)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,71 [0,38 ; 1,32];	-2,87 [-7,99 ; 2,25]	0,3427		
	235	18 (7,7)	247	26 (10,5)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,71 [0,38 ; 1,32];	-2,87 [-7,99 ; 2,25]	0,3427			
	235	18 (7,7)	247	26 (10,5)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,71 [0,38 ; 1,32];	-2,87 [-7,99 ; 2,25]	0,3427			
	235	18 (7,7)	247	26 (10,5)	0,73 [0,41 ; 1,29]	0,71 [0,38 ; 1,32];	-2,87 [-7,99 ; 2,25]	0,3427			
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	2 (16,7)	0,60 [0,06 ; 5,69]	0,56 [0,04 ; 7,21];	-6,67 [-34,78 ; 21,45]	1,0000	0,7773
		White	533	40 (7,5)	534	48 (9,0)	0,83 [0,56 ; 1,25]	0,82 [0,53 ; 1,27];	-1,48 [-4,78 ; 1,82]	0,4361	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	27 (7,8)	377	31 (8,2)	0,95 [0,58 ; 1,56]	0,95 [0,55 ; 1,62];	-0,40 [-4,36 ; 3,57]	0,8915	0,3256
	Yes	198	14 (7,1)	169	19 (11,2)	0,63 [0,33 ; 1,22]	0,60 [0,29 ; 1,24];	-4,17 [-10,12 ; 1,78]	0,2005	
Region	Eastern Europe	490	35 (7,1)	493	45 (9,1)	0,78 [0,51 ; 1,20]	0,77 [0,48 ; 1,21];	-1,98 [-5,40 ; 1,43]	0,2939	0,4864
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	5 (9,4)	1,20 [0,39 ; 3,69]	1,23 [0,35 ; 4,29];	1,89 [-9,72 ; 13,49]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-438: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	70 (21,5)	302	47 (15,6)	1,38 [0,99 ; 1,93]	1,48 [0,99 ; 2,23];	5,91 [-0,14 ; 11,96]	0,0649	0,2531
	>= 38 years	217	25 (11,5)	244	29 (11,9)	0,97 [0,59 ; 1,60]	0,97 [0,55 ; 1,71];	-0,36 [-6,24 ; 5,51]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	76 (18,2)	414	58 (14,0)	1,30 [0,95 ; 1,78]	1,36 [0,94 ; 1,98];	4,17 [-0,81 ; 9,16]	0,1093	0,6588
	>3.5	125	19 (15,2)	132	18 (13,6)	1,11 [0,61 ; 2,02]	1,14 [0,57 ; 2,28];	1,56 [-7,03 ; 10,16]	0,7265	
Gender	Female	344	52 (15,1)	355	48 (13,5)	1,12 [0,78 ; 1,61]	1,14 [0,75 ; 1,74];	1,60 [-3,60 ; 6,79]	0,5896	0,3385
	Male	199	43 (21,6)	191	28 (14,7)	1,47 [0,96 ; 2,27]	1,60 [0,95 ; 2,71];	6,95 [-0,66 ; 14,55]	0,0881	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	51 (19,8)	251	39 (15,5)	1,27 [0,87 ; 1,86]	1,34 [0,85 ; 2,12];	4,23 [-2,38 ; 10,84]	0,2454	0,8792
	0	284	44 (15,5)	291	37 (12,7)	1,22 [0,81 ; 1,83]	1,26 [0,79 ; 2,02];	2,78 [-2,91 ; 8,47]	0,4015	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	34 (15,2)	201	28 (13,9)	1,09 [0,69 ; 1,73]	1,11 [0,64 ; 1,90];	1,25 [-5,46 ; 7,96]	0,7836	0,1813
		224	34 (15,2)	201	28 (13,9)	1,09 [0,69 ; 1,73]	1,11 [0,64 ; 1,90];	1,25 [-5,46 ; 7,96]	0,7836	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	34 (15,2)	201	28 (13,9)	1,09 [0,69 ; 1,73]	1,11 [0,64 ; 1,90];	1,25 [-5,46 ; 7,96]	0,7836	
		224	34 (15,2)	201	28 (13,9)	1,09 [0,69 ; 1,73]	1,11 [0,64 ; 1,90];	1,25 [-5,46 ; 7,96]	0,7836	
	>=3	84	22 (26,2)	98	14 (14,3)	1,83 [1,00 ; 3,35]	2,13 [1,01 ; 4,49];	11,90 [0,23 ; 23,58]	0,0612	
		84	22 (26,2)	98	14 (14,3)	1,83 [1,00 ; 3,35]	2,13 [1,01 ; 4,49];	11,90 [0,23 ; 23,58]	0,0612	
		84	22 (26,2)	98	14 (14,3)	1,83 [1,00 ; 3,35]	2,13 [1,01 ; 4,49];	11,90 [0,23 ; 23,58]	0,0612	
		84	22 (26,2)	98	14 (14,3)	1,83 [1,00 ; 3,35]	2,13 [1,01 ; 4,49];	11,90 [0,23 ; 23,58]	0,0612	
	2	235	39 (16,6)	247	34 (13,8)	1,21 [0,79 ; 1,84]	1,25 [0,76 ; 2,05];	2,83 [-3,58 ; 9,24]	0,4460	
		235	39 (16,6)	247	34 (13,8)	1,21 [0,79 ; 1,84]	1,25 [0,76 ; 2,05];	2,83 [-3,58 ; 9,24]	0,4460	
235		39 (16,6)	247	34 (13,8)	1,21 [0,79 ; 1,84]	1,25 [0,76 ; 2,05];	2,83 [-3,58 ; 9,24]	0,4460		
235		39 (16,6)	247	34 (13,8)	1,21 [0,79 ; 1,84]	1,25 [0,76 ; 2,05];	2,83 [-3,58 ; 9,24]	0,4460		
Race	Other	10	2 (20,0)	12	3 (25,0)	0,80 [0,16 ; 3,88]	0,75 [0,10 ; 5,69];	-5,00 [-39,85 ; 29,85]	1,0000	0,5692
	White	533	93 (17,4)	534	73 (13,7)	1,28 [0,96 ; 1,69]	1,33 [0,96 ; 1,86];	3,78 [-0,57 ; 8,12]	0,0918	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	54 (15,7)	377	53 (14,1)	1,11 [0,78 ; 1,58]	1,13 [0,75 ; 1,71];	1,59 [-3,60 ; 6,79]	0,6004	0,2956
	Yes	198	41 (20,7)	169	23 (13,6)	1,52 [0,95 ; 2,43]	1,66 [0,95 ; 2,90];	7,10 [-0,56 ; 14,75]	0,0972	
Region	Eastern Europe	490	90 (18,4)	493	72 (14,6)	1,26 [0,95 ; 1,67]	1,32 [0,94 ; 1,85];	3,76 [-0,87 ; 8,40]	0,1219	0,9926
	USA and Western Europe	53	5 (9,4)	53	4 (7,5)	1,25 [0,36 ; 4,40]	1,28 [0,32 ; 5,04];	1,89 [-8,72 ; 12,49]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-439: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im emotionalen Wohlbefinden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	29 (8,9)	302	41 (13,6)	0,66 [0,42 ; 1,03]	0,62 [0,38 ; 1,03];	-4,68 [-9,63 ; 0,27]	0,0753	0,3314
	>= 38 years	217	31 (14,3)	244	39 (16,0)	0,89 [0,58 ; 1,38]	0,88 [0,53 ; 1,46];	-1,70 [-8,24 ; 4,85]	0,6968	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	46 (11,0)	414	63 (15,2)	0,72 [0,51 ; 1,03]	0,69 [0,46 ; 1,04];	-4,21 [-8,79 ; 0,37]	0,0807	0,6318
	>3.5	125	14 (11,2)	132	17 (12,9)	0,87 [0,45 ; 1,69]	0,85 [0,40 ; 1,81];	-1,68 [-9,63 ; 6,27]	0,7059	
Gender	Female	344	39 (11,3)	355	51 (14,4)	0,79 [0,53 ; 1,17]	0,76 [0,49 ; 1,19];	-3,03 [-7,98 ; 1,92]	0,2592	0,7041
	Male	199	21 (10,6)	191	29 (15,2)	0,70 [0,41 ; 1,18]	0,66 [0,36 ; 1,20];	-4,63 [-11,27 ; 2,01]	0,1769	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	28 (10,9)	251	28 (11,2)	0,97 [0,59 ; 1,59]	0,97 [0,56 ; 1,69];	-0,30 [-5,74 ; 5,14]	1,0000	0,1580
	0	284	31 (10,9)	291	52 (17,9)	0,61 [0,40 ; 0,92]	0,56 [0,35 ; 0,91];	-6,95 [-12,66 ; -1,25]	0,0237	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	26 (11,6)	201	23 (11,4)	1,01 [0,60 ; 1,72]	1,02 [0,56 ; 1,85];	0,16 [-5,92 ; 6,24]	1,0000	0,2838
		224	26 (11,6)	201	23 (11,4)	1,01 [0,60 ; 1,72]	1,02 [0,56 ; 1,85];	0,16 [-5,92 ; 6,24]	1,0000	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	26 (11,6)	201	23 (11,4)	1,01 [0,60 ; 1,72]	1,02 [0,56 ; 1,85];	0,16 [-5,92 ; 6,24]	1,0000		
		224	26 (11,6)	201	23 (11,4)	1,01 [0,60 ; 1,72]	1,02 [0,56 ; 1,85];	0,16 [-5,92 ; 6,24]	1,0000		
		>=3	84	7 (8,3)	98	14 (14,3)	0,58 [0,25 ; 1,38]	0,55 [0,21 ; 1,42];	-5,95 [-15,06 ; 3,15]	0,2495	
		84	7 (8,3)	98	14 (14,3)	0,58 [0,25 ; 1,38]	0,55 [0,21 ; 1,42];	-5,95 [-15,06 ; 3,15]	0,2495		
	84	7 (8,3)	98	14 (14,3)	0,58 [0,25 ; 1,38]	0,55 [0,21 ; 1,42];	-5,95 [-15,06 ; 3,15]	0,2495			
	84	7 (8,3)	98	14 (14,3)	0,58 [0,25 ; 1,38]	0,55 [0,21 ; 1,42];	-5,95 [-15,06 ; 3,15]	0,2495			
	2	235	27 (11,5)	247	43 (17,4)	0,66 [0,42 ; 1,03]	0,62 [0,37 ; 1,03];	-5,92 [-12,16 ; 0,32]	0,0710		
	235	27 (11,5)	247	43 (17,4)	0,66 [0,42 ; 1,03]	0,62 [0,37 ; 1,03];	-5,92 [-12,16 ; 0,32]	0,0710			
	235	27 (11,5)	247	43 (17,4)	0,66 [0,42 ; 1,03]	0,62 [0,37 ; 1,03];	-5,92 [-12,16 ; 0,32]	0,0710			
	235	27 (11,5)	247	43 (17,4)	0,66 [0,42 ; 1,03]	0,62 [0,37 ; 1,03];	-5,92 [-12,16 ; 0,32]	0,0710			
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	3 (25,0)	0,40 [0,05 ; 3,27]	0,33 [0,03 ; 3,84];	-15,00 [- 45,76 ; 15,76]	0,5940	0,5486
		White	533	59 (11,1)	534	77 (14,4)	0,77 [0,56 ; 1,05]	0,74 [0,51 ; 1,06];	-3,35 [-7,35 ; 0,65]	0,1184	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	32 (9,3)	377	58 (15,4)	0,60 [0,40 ; 0,90]	0,56 [0,36 ; 0,89];	-6,11 [-10,87 ; -1,35]	0,0133	0,0809
	Yes	198	28 (14,1)	169	22 (13,0)	1,09 [0,65 ; 1,83]	1,10 [0,60 ; 2,01];	1,12 [-5,90 ; 8,14]	0,8788	
Region	Eastern Europe	490	54 (11,0)	493	71 (14,4)	0,77 [0,55 ; 1,07]	0,74 [0,50 ; 1,07];	-3,38 [-7,54 ; 0,78]	0,1256	0,7906
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	9 (17,0)	0,67 [0,26 ; 1,74]	0,62 [0,21 ; 1,90];	-5,66 [-18,89 ; 7,57]	0,5786	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-440: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im emotionalen Wohlbefinden* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	86 (26,4)	302	56 (18,5)	1,42 [1,06 ; 1,92]	1,57 [1,08 ; 2,30];	7,84 [1,35 ; 14,33]	0,0219	0,5306
	>= 38 years	217	49 (22,6)	244	45 (18,4)	1,22 [0,85 ; 1,76]	1,29 [0,82 ; 2,03];	4,14 [-3,25 ; 11,53]	0,2980	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	110 (26,3)	414	79 (19,1)	1,38 [1,07 ; 1,78]	1,51 [1,09 ; 2,10];	7,23 [1,56 ; 12,90]	0,0132	0,6376
	>3.5	125	25 (20,0)	132	22 (16,7)	1,20 [0,71 ; 2,01]	1,25 [0,66 ; 2,36];	3,33 [-6,13 ; 12,80]	0,5215	
Gender	Female	344	82 (23,8)	355	65 (18,3)	1,30 [0,97 ; 1,74]	1,40 [0,97 ; 2,01];	5,53 [-0,51 ; 11,57]	0,0782	0,7348
	Male	199	53 (26,6)	191	36 (18,8)	1,41 [0,97 ; 2,05]	1,56 [0,97 ; 2,53];	7,78 [-0,49 ; 16,06]	0,0713	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	70 (27,1)	251	54 (21,5)	1,26 [0,93 ; 1,72]	1,36 [0,90 ; 2,04];	5,62 [-1,82 ; 13,05]	0,1492	0,6187
	0	284	65 (22,9)	291	47 (16,2)	1,42 [1,01 ; 1,99]	1,54 [1,02 ; 2,34];	6,74 [0,27 ; 13,20]	0,0456	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	59 (26,3)	201	27 (13,4)	1,96 [1,30 ; 2,97]	2,30 [1,39 ; 3,81];	12,91 [5,46 ; 20,36]	0,0010	0,9077
		224	59 (26,3)	201	27 (13,4)	1,96 [1,30 ; 2,97]	2,30 [1,39 ; 3,81];	12,91 [5,46 ; 20,36]	0,0010	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	59 (26,3)	201	27 (13,4)	1,96 [1,30 ; 2,97]	2,30 [1,39 ; 3,81];	12,91 [5,46 ; 20,36]	0,0010	
		224	59 (26,3)	201	27 (13,4)	1,96 [1,30 ; 2,97]	2,30 [1,39 ; 3,81];	12,91 [5,46 ; 20,36]	0,0010	
	>=3	84	28 (33,3)	98	16 (16,3)	2,04 [1,19 ; 3,51]	2,56 [1,27 ; 5,17];	17,01 [4,55 ; 29,46]	0,0092	
		84	28 (33,3)	98	16 (16,3)	2,04 [1,19 ; 3,51]	2,56 [1,27 ; 5,17];	17,01 [4,55 ; 29,46]	0,0092	
		84	28 (33,3)	98	16 (16,3)	2,04 [1,19 ; 3,51]	2,56 [1,27 ; 5,17];	17,01 [4,55 ; 29,46]	0,0092	
		84	28 (33,3)	98	16 (16,3)	2,04 [1,19 ; 3,51]	2,56 [1,27 ; 5,17];	17,01 [4,55 ; 29,46]	0,0092	
	2	235	48 (20,4)	247	58 (23,5)	0,87 [0,62 ; 1,22]	0,84 [0,54 ; 1,29];	-3,06 [-10,44 ; 4,33]	0,4425	
		235	48 (20,4)	247	58 (23,5)	0,87 [0,62 ; 1,22]	0,84 [0,54 ; 1,29];	-3,06 [-10,44 ; 4,33]	0,4425	
		235	48 (20,4)	247	58 (23,5)	0,87 [0,62 ; 1,22]	0,84 [0,54 ; 1,29];	-3,06 [-10,44 ; 4,33]	0,4425	
		235	48 (20,4)	247	58 (23,5)	0,87 [0,62 ; 1,22]	0,84 [0,54 ; 1,29];	-3,06 [-10,44 ; 4,33]	0,4425	
Race	Other	10	1 (10,0)	12	1 (8,3)	1,20 [0,09 ; 16,84]	1,22 [0,07 ; 22,40];	1,67 [-22,63 ; 25,96]	1,0000	0,9340
	White	533	134 (25,1)	534	100 (18,7)	1,34 [1,07 ; 1,69]	1,46 [1,09 ; 1,95];	6,41 [1,46 ; 11,37]	0,0119	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	81 (23,5)	377	67 (17,8)	1,32 [0,99 ; 1,76]	1,42 [0,99 ; 2,04];	5,71 [-0,20 ; 11,61]	0,0649	0,9154
	Yes	198	54 (27,3)	169	34 (20,1)	1,36 [0,93 ; 1,98]	1,49 [0,91 ; 2,43];	7,15 [-1,51 ; 15,82]	0,1130	
Region	Eastern Europe	490	129 (26,3)	493	96 (19,5)	1,35 [1,07 ; 1,71]	1,48 [1,09 ; 2,00];	6,85 [1,62 ; 12,09]	0,0122	0,8390
	USA and Western Europe	53	6 (11,3)	53	5 (9,4)	1,20 [0,39 ; 3,69]	1,23 [0,35 ; 4,29];	1,89 [-9,72 ; 13,49]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-441: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der emotionalen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	54 (16,6)	302	55 (18,2)	0,91 [0,65 ; 1,28]	0,89 [0,59 ; 1,35];	-1,65 [-7,58 ; 4,29]	0,5995	0,6976
	>= 38 years	217	35 (16,1)	244	48 (19,7)	0,82 [0,55 ; 1,22]	0,79 [0,49 ; 1,27];	-3,54 [-10,53 ; 3,44]	0,3342	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	61 (14,6)	414	78 (18,8)	0,77 [0,57 ; 1,05]	0,74 [0,51 ; 1,06];	-4,25 [-9,31 ; 0,82]	0,1141	0,1465
	>3.5	125	28 (22,4)	132	25 (18,9)	1,18 [0,73 ; 1,91]	1,24 [0,67 ; 2,26];	3,46 [-6,44 ; 13,37]	0,5390	
Gender	Female	344	64 (18,6)	355	70 (19,7)	0,94 [0,70 ; 1,28]	0,93 [0,64 ; 1,36];	-1,11 [-6,95 ; 4,72]	0,7732	0,3704
	Male	199	25 (12,6)	191	33 (17,3)	0,73 [0,45 ; 1,18]	0,69 [0,39 ; 1,21];	-4,71 [-11,78 ; 2,35]	0,2028	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	49 (19,0)	251	43 (17,1)	1,11 [0,77 ; 1,61]	1,13 [0,72 ; 1,78];	1,86 [-4,82 ; 8,54]	0,6453	0,0690
	0	284	40 (14,1)	291	60 (20,6)	0,68 [0,47 ; 0,98]	0,63 [0,41 ; 0,98];	-6,53 [-12,70 ; -0,37]	0,0473	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	33 (14,7)	201	33 (16,4)	0,90 [0,58 ; 1,40]	0,88 [0,52 ; 1,49];	-1,69 [-8,60 ; 5,23]	0,6880	0,7853
		224	33 (14,7)	201	33 (16,4)	0,90 [0,58 ; 1,40]	0,88 [0,52 ; 1,49];	-1,69 [-8,60 ; 5,23]	0,6880	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	33 (14,7)	201	33 (16,4)	0,90 [0,58 ; 1,40]	0,88 [0,52 ; 1,49];	-1,69 [-8,60 ; 5,23]	0,6880	
		224	33 (14,7)	201	33 (16,4)	0,90 [0,58 ; 1,40]	0,88 [0,52 ; 1,49];	-1,69 [-8,60 ; 5,23]	0,6880	
	>=3	84	16 (19,0)	98	23 (23,5)	0,81 [0,46 ; 1,43]	0,77 [0,37 ; 1,57];	-4,42 [-16,29 ; 7,45]	0,5871	
		84	16 (19,0)	98	23 (23,5)	0,81 [0,46 ; 1,43]	0,77 [0,37 ; 1,57];	-4,42 [-16,29 ; 7,45]	0,5871	
		84	16 (19,0)	98	23 (23,5)	0,81 [0,46 ; 1,43]	0,77 [0,37 ; 1,57];	-4,42 [-16,29 ; 7,45]	0,5871	
		84	16 (19,0)	98	23 (23,5)	0,81 [0,46 ; 1,43]	0,77 [0,37 ; 1,57];	-4,42 [-16,29 ; 7,45]	0,5871	
	2	235	40 (17,0)	247	47 (19,0)	0,89 [0,61 ; 1,31]	0,87 [0,55 ; 1,39];	-2,01 [-8,87 ; 4,85]	0,6358	
		235	40 (17,0)	247	47 (19,0)	0,89 [0,61 ; 1,31]	0,87 [0,55 ; 1,39];	-2,01 [-8,87 ; 4,85]	0,6358	
		235	40 (17,0)	247	47 (19,0)	0,89 [0,61 ; 1,31]	0,87 [0,55 ; 1,39];	-2,01 [-8,87 ; 4,85]	0,6358	
		235	40 (17,0)	247	47 (19,0)	0,89 [0,61 ; 1,31]	0,87 [0,55 ; 1,39];	-2,01 [-8,87 ; 4,85]	0,6358	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	0 (0,0)	1,18 [0,03 ; 54,81]	1,19 [0,02 ; 65,32];	0,70 [-15,45 ; 16,85]	1,0000	0,9999
	White	533	89 (16,7)	534	103 (19,3)	0,87 [0,67 ; 1,12]	0,84 [0,61 ; 1,15];	-2,59 [-7,20 ; 2,02]	0,3002	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	56 (16,2)	377	71 (18,8)	0,86 [0,63 ; 1,19]	0,84 [0,57 ; 1,23];	-2,60 [-8,14 ; 2,94]	0,3795	0,9397
	Yes	198	33 (16,7)	169	32 (18,9)	0,88 [0,57 ; 1,37]	0,86 [0,50 ; 1,46];	-2,27 [-10,13 ; 5,60]	0,5858	
Region	Eastern Europe	490	81 (16,5)	493	94 (19,1)	0,87 [0,66 ; 1,14]	0,84 [0,61 ; 1,17];	-2,54 [-7,32 ; 2,24]	0,3175	0,9574
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	53	9 (17,0)	0,89 [0,37 ; 2,13]	0,87 [0,31 ; 2,46];	-1,89 [-15,85 ; 12,08]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-442: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der emotionalen Rolleneinschränkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	92 (28,2)	302	78 (25,8)	1,09 [0,84 ; 1,41]	1,13 [0,79 ; 1,61];	2,39 [-4,55 ; 9,34]	0,5298	0,6452
	>= 38 years	217	52 (24,0)	244	59 (24,2)	0,99 [0,72 ; 1,37]	0,99 [0,64 ; 1,52];	-0,22 [-8,04 ; 7,60]	1,0000	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	113 (27,0)	414	103 (24,9)	1,09 [0,86 ; 1,37]	1,12 [0,82 ; 1,53];	2,15 [-3,80 ; 8,11]	0,5270	0,6218
	>3.5	125	31 (24,8)	132	34 (25,8)	0,96 [0,63 ; 1,47]	0,95 [0,54 ; 1,67];	-0,96 [-11,59 ; 9,67]	0,8866	
Gender	Female	344	92 (26,7)	355	87 (24,5)	1,09 [0,85 ; 1,41]	1,12 [0,80 ; 1,58];	2,24 [-4,24 ; 8,71]	0,5442	0,6769
	Male	199	52 (26,1)	191	50 (26,2)	1,00 [0,72 ; 1,39]	1,00 [0,63 ; 1,57];	-0,05 [-8,77 ; 8,68]	1,0000	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	70 (27,1)	251	63 (25,1)	1,08 [0,81 ; 1,45]	1,11 [0,75 ; 1,65];	2,03 [-5,60 ; 9,66]	0,6153	0,7953
	0	284	74 (26,1)	291	74 (25,4)	1,02 [0,78 ; 1,35]	1,03 [0,71 ; 1,50];	0,63 [-6,52 ; 7,77]	0,9240	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	50 (22,3)	201	48 (23,9)	0,93 [0,66 ; 1,32]	0,92 [0,58 ; 1,44];	-1,56 [-9,59 ; 6,47]	0,7302	0,6812
		224	50 (22,3)	201	48 (23,9)	0,93 [0,66 ; 1,32]	0,92 [0,58 ; 1,44];	-1,56 [-9,59 ; 6,47]	0,7302	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	50 (22,3)	201	48 (23,9)	0,93 [0,66 ; 1,32]	0,92 [0,58 ; 1,44];	-1,56 [-9,59 ; 6,47]	0,7302		
		224	50 (22,3)	201	48 (23,9)	0,93 [0,66 ; 1,32]	0,92 [0,58 ; 1,44];	-1,56 [-9,59 ; 6,47]	0,7302		
		>=3	84	27 (32,1)	98	30 (30,6)	1,05 [0,68 ; 1,62]	1,07 [0,57 ; 2,01];	1,53 [-12,00 ; 15,06]	0,8733	
		84	27 (32,1)	98	30 (30,6)	1,05 [0,68 ; 1,62]	1,07 [0,57 ; 2,01];	1,53 [-12,00 ; 15,06]	0,8733		
		84	27 (32,1)	98	30 (30,6)	1,05 [0,68 ; 1,62]	1,07 [0,57 ; 2,01];	1,53 [-12,00 ; 15,06]	0,8733		
		84	27 (32,1)	98	30 (30,6)	1,05 [0,68 ; 1,62]	1,07 [0,57 ; 2,01];	1,53 [-12,00 ; 15,06]	0,8733		
	2	235	67 (28,5)	247	59 (23,9)	1,19 [0,88 ; 1,61]	1,27 [0,85 ; 1,91];	4,62 [-3,22 ; 12,47]	0,2558		
		235	67 (28,5)	247	59 (23,9)	1,19 [0,88 ; 1,61]	1,27 [0,85 ; 1,91];	4,62 [-3,22 ; 12,47]	0,2558		
		235	67 (28,5)	247	59 (23,9)	1,19 [0,88 ; 1,61]	1,27 [0,85 ; 1,91];	4,62 [-3,22 ; 12,47]	0,2558		
		235	67 (28,5)	247	59 (23,9)	1,19 [0,88 ; 1,61]	1,27 [0,85 ; 1,91];	4,62 [-3,22 ; 12,47]	0,2558		
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	2 (16,7)	0,60 [0,06 ; 5,69]	0,56 [0,04 ; 7,21];	-6,67 [-34,78 ; 21,45]	1,0000	0,6214
		White	533	143 (26,8)	534	135 (25,3)	1,06 [0,87 ; 1,30]	1,08 [0,82 ; 1,42];	1,55 [-3,72 ; 6,81]	0,5774	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	94 (27,2)	377	93 (24,7)	1,10 [0,86 ; 1,41]	1,14 [0,82 ; 1,60];	2,58 [-3,83 ; 8,98]	0,4449	0,5523
	Yes	198	50 (25,3)	169	44 (26,0)	0,97 [0,68 ; 1,38]	0,96 [0,60 ; 1,54];	-0,78 [-9,75 ; 8,18]	0,9048	
Region	Eastern Europe	490	140 (28,6)	493	133 (27,0)	1,06 [0,87 ; 1,30]	1,08 [0,82 ; 1,43];	1,59 [-4,01 ; 7,19]	0,6182	0,9336
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	4 (7,5)	1,00 [0,26 ; 3,79]	1,00 [0,24 ; 4,23];	0,00 [-10,06 ; 10,06]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-443: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Age	< 38 years	326	34 (10,4)	302	34 (11,3)	0,93 [0,59 ; 1,45]	0,92 [0,55 ; 1,52];	-0,83 [-5,70 ; 4,04]	0,7976	0,9965
	>= 38 years	217	33 (15,2)	244	40 (16,4)	0,93 [0,61 ; 1,42]	0,91 [0,55 ; 1,51];	-1,19 [-7,85 ; 5,48]	0,7986	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	47 (11,2)	414	53 (12,8)	0,88 [0,61 ; 1,27]	0,86 [0,57 ; 1,31];	-1,56 [-5,98 ; 2,86]	0,5232	0,6932
	>3.5	125	20 (16,0)	132	21 (15,9)	1,01 [0,57 ; 1,76]	1,01 [0,52 ; 1,96];	0,09 [-8,87 ; 9,05]	1,0000	
Gender	Female	344	43 (12,5)	355	49 (13,8)	0,91 [0,62 ; 1,33]	0,89 [0,57 ; 1,38];	-1,30 [-6,31 ; 3,71]	0,6551	0,9584
	Male	199	24 (12,1)	191	25 (13,1)	0,92 [0,55 ; 1,56]	0,91 [0,50 ; 1,66];	-1,03 [-7,61 ; 5,56]	0,7627	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	28 (10,9)	251	33 (13,1)	0,83 [0,51 ; 1,32]	0,80 [0,47 ; 1,38];	-2,29 [-7,94 ; 3,35]	0,4953	0,6613
	0	284	38 (13,4)	291	41 (14,1)	0,95 [0,63 ; 1,43]	0,94 [0,59 ; 1,51];	-0,71 [-6,34 ; 4,92]	0,8100	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	24 (10,7)	201	28 (13,9)	0,77 [0,46 ; 1,28]	0,74 [0,41 ; 1,33];	-3,22 [-9,49 ; 3,05]	0,3740	0,3840
		224	24 (10,7)	201	28 (13,9)	0,77 [0,46 ; 1,28]	0,74 [0,41 ; 1,33];	-3,22 [-9,49 ; 3,05]	0,3740	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
prior to study start		224	24 (10,7)	201	28 (13,9)	0,77 [0,46 ; 1,28]	0,74 [0,41 ; 1,33];	-3,22 [-9,49 ; 3,05]	0,3740	
		224	24 (10,7)	201	28 (13,9)	0,77 [0,46 ; 1,28]	0,74 [0,41 ; 1,33];	-3,22 [-9,49 ; 3,05]	0,3740	
	>=3	84	11 (13,1)	98	11 (11,2)	1,17 [0,53 ; 2,55]	1,19 [0,49 ; 2,91];	1,87 [-7,67 ; 11,42]	0,8204	
		84	11 (13,1)	98	11 (11,2)	1,17 [0,53 ; 2,55]	1,19 [0,49 ; 2,91];	1,87 [-7,67 ; 11,42]	0,8204	
		84	11 (13,1)	98	11 (11,2)	1,17 [0,53 ; 2,55]	1,19 [0,49 ; 2,91];	1,87 [-7,67 ; 11,42]	0,8204	
		84	11 (13,1)	98	11 (11,2)	1,17 [0,53 ; 2,55]	1,19 [0,49 ; 2,91];	1,87 [-7,67 ; 11,42]	0,8204	
	2	235	32 (13,6)	247	35 (14,2)	0,96 [0,62 ; 1,50]	0,95 [0,57 ; 1,60];	-0,55 [-6,73 ; 5,62]	0,8957	
		235	32 (13,6)	247	35 (14,2)	0,96 [0,62 ; 1,50]	0,95 [0,57 ; 1,60];	-0,55 [-6,73 ; 5,62]	0,8957	
		235	32 (13,6)	247	35 (14,2)	0,96 [0,62 ; 1,50]	0,95 [0,57 ; 1,60];	-0,55 [-6,73 ; 5,62]	0,8957	
		235	32 (13,6)	247	35 (14,2)	0,96 [0,62 ; 1,50]	0,95 [0,57 ; 1,60];	-0,55 [-6,73 ; 5,62]	0,8957	
Race	Other	10	1 (10,0)	12	2 (16,7)	0,60 [0,06 ; 5,69]	0,56 [0,04 ; 7,21];	-6,67 [-34,78 ; 21,45]	1,0000	0,7138
	White	533	66 (12,4)	534	72 (13,5)	0,92 [0,67 ; 1,25]	0,91 [0,63 ; 1,30];	-1,10 [-5,13 ; 2,93]	0,6484	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	44 (12,8)	377	44 (11,7)	1,09 [0,74 ; 1,62]	1,11 [0,71 ; 1,73];	1,08 [-3,70 ; 5,87]	0,7328	0,1158
	Yes	198	23 (11,6)	169	30 (17,8)	0,65 [0,40 ; 1,08]	0,61 [0,34 ; 1,10];	-6,14 [-13,42 ; 1,15]	0,1031	
Region	Eastern Europe	490	60 (12,2)	493	63 (12,8)	0,96 [0,69 ; 1,33]	0,95 [0,65 ; 1,39];	-0,53 [-4,67 ; 3,60]	0,8473	0,3887
	USA and Western Europe	53	7 (13,2)	53	11 (20,8)	0,64 [0,27 ; 1,52]	0,58 [0,21 ; 1,64];	-7,55 [-21,77 ; 6,68]	0,4385	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-444: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der kognitiven Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	88 (27,0)	302	58 (19,2)	1,41 [1,05 ; 1,88]	1,56 [1,07 ; 2,27];	7,79 [1,23 ; 14,34]	0,0233	0,5873
	>= 38 years	217	46 (21,2)	244	42 (17,2)	1,23 [0,85 ; 1,79]	1,29 [0,81 ; 2,06];	3,99 [-3,23 ; 11,20]	0,2876	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	113 (27,0)	414	77 (18,6)	1,45 [1,13 ; 1,88]	1,62 [1,17 ; 2,25];	8,43 [2,76 ; 14,11]	0,0039	0,1784
	>3.5	125	21 (16,8)	132	23 (17,4)	0,96 [0,56 ; 1,65]	0,96 [0,50 ; 1,83];	-0,62 [-9,83 ; 8,59]	1,0000	
Gender	Female	344	78 (22,7)	355	69 (19,4)	1,17 [0,87 ; 1,56]	1,22 [0,84 ; 1,75];	3,24 [-2,81 ; 9,28]	0,3082	0,1109
	Male	199	56 (28,1)	191	31 (16,2)	1,73 [1,17 ; 2,56]	2,02 [1,23 ; 3,31];	11,91 [3,76 ; 20,06]	0,0052	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	68 (26,4)	251	49 (19,5)	1,35 [0,98 ; 1,87]	1,48 [0,97 ; 2,24];	6,83 [-0,44 ; 14,11]	0,0736	0,9939
	0	284	66 (23,2)	291	50 (17,2)	1,35 [0,97 ; 1,88]	1,46 [0,97 ; 2,20];	6,06 [-0,49 ; 12,61]	0,0775	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	65 (29,0)	201	31 (15,4)	1,88 [1,28 ; 2,76]	2,24 [1,39 ; 3,62];	13,59 [5,83 ; 21,36]	0,0011	0,0451
		224	65 (29,0)	201	31 (15,4)	1,88 [1,28 ; 2,76]	2,24 [1,39 ; 3,62];	13,59 [5,83 ; 21,36]	0,0011	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	65 (29,0)	201	31 (15,4)	1,88 [1,28 ; 2,76]	2,24 [1,39 ; 3,62];	13,59 [5,83 ; 21,36]	0,0011		
		224	65 (29,0)	201	31 (15,4)	1,88 [1,28 ; 2,76]	2,24 [1,39 ; 3,62];	13,59 [5,83 ; 21,36]	0,0011		
		>=3	84	20 (23,8)	98	24 (24,5)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,96 [0,49 ; 1,90];	-0,68 [-13,15 ; 11,79]	1,0000	
		84	20 (23,8)	98	24 (24,5)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,96 [0,49 ; 1,90];	-0,68 [-13,15 ; 11,79]	1,0000		
		84	20 (23,8)	98	24 (24,5)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,96 [0,49 ; 1,90];	-0,68 [-13,15 ; 11,79]	1,0000		
		84	20 (23,8)	98	24 (24,5)	0,97 [0,58 ; 1,63]	0,96 [0,49 ; 1,90];	-0,68 [-13,15 ; 11,79]	1,0000		
	2	235	49 (20,9)	247	45 (18,2)	1,14 [0,80 ; 1,65]	1,18 [0,75 ; 1,86];	2,63 [-4,45 ; 9,71]	0,4915		
		235	49 (20,9)	247	45 (18,2)	1,14 [0,80 ; 1,65]	1,18 [0,75 ; 1,86];	2,63 [-4,45 ; 9,71]	0,4915		
		235	49 (20,9)	247	45 (18,2)	1,14 [0,80 ; 1,65]	1,18 [0,75 ; 1,86];	2,63 [-4,45 ; 9,71]	0,4915		
		235	49 (20,9)	247	45 (18,2)	1,14 [0,80 ; 1,65]	1,18 [0,75 ; 1,86];	2,63 [-4,45 ; 9,71]	0,4915		
	Race	Other	10	2 (20,0)	12	3 (25,0)	0,80 [0,16 ; 3,88]	0,75 [0,10 ; 5,69];	-5,00 [-39,85 ; 29,85]	1,0000	0,5139
		White	533	132 (24,8)	534	97 (18,2)	1,36 [1,08 ; 1,72]	1,48 [1,10 ; 1,99];	6,60 [1,69 ; 11,51]	0,0091	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	81 (23,5)	377	69 (18,3)	1,28 [0,96 ; 1,71]	1,37 [0,95 ; 1,96];	5,18 [-0,76 ; 11,11]	0,0983	0,6039
	Yes	198	53 (26,8)	169	31 (18,3)	1,46 [0,99 ; 2,16]	1,63 [0,99 ; 2,68];	8,42 [-0,07 ; 16,91]	0,0619	
Region	Eastern Europe	490	121 (24,7)	493	91 (18,5)	1,34 [1,05 ; 1,70]	1,45 [1,07 ; 1,97];	6,24 [1,11 ; 11,36]	0,0199	0,8508
	USA and Western Europe	53	13 (24,5)	53	9 (17,0)	1,44 [0,68 ; 3,09]	1,59 [0,61 ; 4,12];	7,55 [-7,83 ; 22,92]	0,4731	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-445: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	31 (9,5)	302	37 (12,3)	0,78 [0,49 ; 1,22]	0,75 [0,45 ; 1,25]	-2,74 [-7,62 ; 2,14]	0,3045	0,8857
	>= 38 years	217	19 (8,8)	244	29 (11,9)	0,74 [0,43 ; 1,28]	0,71 [0,39 ; 1,31]	-3,13 [-8,66 ; 2,41]	0,2888	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	42 (10,0)	414	56 (13,5)	0,74 [0,51 ; 1,08]	0,71 [0,47 ; 1,09]	-3,48 [-7,86 ; 0,90]	0,1325	0,7959
	>3.5	125	8 (6,4)	132	10 (7,6)	0,84 [0,34 ; 2,07]	0,83 [0,32 ; 2,19]	-1,18 [-7,40 ; 5,05]	0,8091	
Gender	Female	344	33 (9,6)	355	42 (11,8)	0,81 [0,53 ; 1,25]	0,79 [0,49 ; 1,28]	-2,24 [-6,82 ; 2,34]	0,3925	0,6368
	Male	199	17 (8,5)	191	24 (12,6)	0,68 [0,38 ; 1,22]	0,65 [0,34 ; 1,25]	-4,02 [-10,12 ; 2,07]	0,2476	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	23 (8,9)	251	29 (11,6)	0,77 [0,46 ; 1,30]	0,75 [0,42 ; 1,33]	-2,64 [-7,90 ; 2,63]	0,3804	0,9299
	0	284	27 (9,5)	291	37 (12,7)	0,75 [0,47 ; 1,19]	0,72 [0,43 ; 1,22]	-3,21 [-8,33 ; 1,92]	0,2350	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	17 (7,6)	201	25 (12,4)	0,61 [0,34 ; 1,10]	0,58 [0,30 ; 1,11]	-4,85 [-10,58 ; 0,88]	0,1050	0,4364
		224	17 (7,6)	201	25 (12,4)	0,61 [0,34 ; 1,10]	0,58 [0,30 ; 1,11]	-4,85 [-10,58 ; 0,88]	0,1050	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	17 (7,6)	201	25 (12,4)	0,61 [0,34 ; 1,10]	0,58 [0,30 ; 1,11];	-4,85 [-10,58 ; 0,88]	0,1050		
		224	17 (7,6)	201	25 (12,4)	0,61 [0,34 ; 1,10]	0,58 [0,30 ; 1,11];	-4,85 [-10,58 ; 0,88]	0,1050		
	>=3	84	10 (11,9)	98	13 (13,3)	0,90 [0,42 ; 1,94]	0,88 [0,37 ; 2,13];	-1,36 [-11,01 ; 8,29]	0,8263		
		84	10 (11,9)	98	13 (13,3)	0,90 [0,42 ; 1,94]	0,88 [0,37 ; 2,13];	-1,36 [-11,01 ; 8,29]	0,8263		
		84	10 (11,9)	98	13 (13,3)	0,90 [0,42 ; 1,94]	0,88 [0,37 ; 2,13];	-1,36 [-11,01 ; 8,29]	0,8263		
		84	10 (11,9)	98	13 (13,3)	0,90 [0,42 ; 1,94]	0,88 [0,37 ; 2,13];	-1,36 [-11,01 ; 8,29]	0,8263		
	2	235	23 (9,8)	247	28 (11,3)	0,86 [0,51 ; 1,45]	0,85 [0,47 ; 1,52];	-1,55 [-7,03 ; 3,93]	0,6574		
		235	23 (9,8)	247	28 (11,3)	0,86 [0,51 ; 1,45]	0,85 [0,47 ; 1,52];	-1,55 [-7,03 ; 3,93]	0,6574		
		235	23 (9,8)	247	28 (11,3)	0,86 [0,51 ; 1,45]	0,85 [0,47 ; 1,52];	-1,55 [-7,03 ; 3,93]	0,6574		
		235	23 (9,8)	247	28 (11,3)	0,86 [0,51 ; 1,45]	0,85 [0,47 ; 1,52];	-1,55 [-7,03 ; 3,93]	0,6574		
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,39 [0,02 ; 8,73]	0,37 [0,01 ; 9,98];	-6,99 [-28,28 ; 14,29]	0,4928	0,9760
		White	533	50 (9,4)	534	65 (12,2)	0,77 [0,54 ; 1,09]	0,75 [0,51 ; 1,10];	-2,79 [-6,51 ; 0,93]	0,1667	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	34 (9,9)	377	50 (13,3)	0,74 [0,49 ; 1,12]	0,71 [0,45 ; 1,14];	-3,41 [-8,06 ; 1,24]	0,1645	0,7278
	Yes	198	16 (8,1)	169	16 (9,5)	0,85 [0,44 ; 1,65]	0,84 [0,41 ; 1,74];	-1,39 [-7,21 ; 4,44]	0,7118	
Region	Eastern Europe	490	47 (9,6)	493	61 (12,4)	0,78 [0,54 ; 1,11]	0,75 [0,50 ; 1,12];	-2,78 [-6,69 ; 1,12]	0,1849	0,7252
	USA and Western Europe	53	3 (5,7)	53	5 (9,4)	0,60 [0,15 ; 2,38]	0,58 [0,13 ; 2,54];	-3,77 [-13,81 ; 6,26]	0,7157	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-446: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung im Einzelitem Veränderung des Gesundheitszustands* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	171 (52,5)	302	130 (43,0)	1,22 [1,03 ; 1,44]	1,46 [1,07 ; 2,00];	9,41 [1,62 ; 17,19]	0,0205	0,1856
	>= 38 years	217	104 (47,9)	244	114 (46,7)	1,03 [0,85 ; 1,24]	1,05 [0,73 ; 1,51];	1,20 [-7,93 ; 10,34]	0,8518	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	212 (50,7)	414	177 (42,8)	1,19 [1,02 ; 1,37]	1,38 [1,05 ; 1,81];	7,96 [1,21 ; 14,72]	0,0220	0,2183
	>3.5	125	63 (50,4)	132	67 (50,8)	0,99 [0,78 ; 1,26]	0,99 [0,60 ; 1,61];	-0,36 [-12,59 ; 11,87]	1,0000	
Gender	Female	344	172 (50,0)	355	164 (46,2)	1,08 [0,93 ; 1,26]	1,16 [0,87 ; 1,57];	3,80 [-3,60 ; 11,21]	0,3257	0,3260
	Male	199	103 (51,8)	191	80 (41,9)	1,24 [1,00 ; 1,53]	1,49 [1,00 ; 2,22];	9,87 [0,02 ; 19,73]	0,0544	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	150 (58,1)	251	118 (47,0)	1,24 [1,05 ; 1,46]	1,57 [1,10 ; 2,22];	11,13 [2,50 ; 19,75]	0,0130	0,1436
	0	284	124 (43,7)	291	124 (42,6)	1,02 [0,85 ; 1,24]	1,04 [0,75 ; 1,45];	1,05 [-7,05 ; 9,15]	0,8012	
	NA	1	1 (100,0)	4	2 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	113 (50,4)	201	82 (40,8)	1,24 [1,00 ; 1,53]	1,48 [1,01 ; 2,17];	9,65 [0,21 ; 19,09]	0,0514	0,5769
		224	113 (50,4)	201	82 (40,8)	1,24 [1,00 ; 1,53]	1,48 [1,01 ; 2,17];	9,65 [0,21 ; 19,09]	0,0514	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	113 (50,4)	201	82 (40,8)	1,24 [1,00 ; 1,53]	1,48 [1,01 ; 2,17];	9,65 [0,21 ; 19,09]	0,0514	
		224	113 (50,4)	201	82 (40,8)	1,24 [1,00 ; 1,53]	1,48 [1,01 ; 2,17];	9,65 [0,21 ; 19,09]	0,0514	
	>=3	84	45 (53,6)	98	47 (48,0)	1,12 [0,84 ; 1,49]	1,25 [0,70 ; 2,24];	5,61 [-8,93 ; 20,16]	0,4615	
		84	45 (53,6)	98	47 (48,0)	1,12 [0,84 ; 1,49]	1,25 [0,70 ; 2,24];	5,61 [-8,93 ; 20,16]	0,4615	
		84	45 (53,6)	98	47 (48,0)	1,12 [0,84 ; 1,49]	1,25 [0,70 ; 2,24];	5,61 [-8,93 ; 20,16]	0,4615	
		84	45 (53,6)	98	47 (48,0)	1,12 [0,84 ; 1,49]	1,25 [0,70 ; 2,24];	5,61 [-8,93 ; 20,16]	0,4615	
	2	235	117 (49,8)	247	115 (46,6)	1,07 [0,89 ; 1,29]	1,14 [0,80 ; 1,63];	3,23 [-5,69 ; 12,15]	0,5234	
		235	117 (49,8)	247	115 (46,6)	1,07 [0,89 ; 1,29]	1,14 [0,80 ; 1,63];	3,23 [-5,69 ; 12,15]	0,5234	
		235	117 (49,8)	247	115 (46,6)	1,07 [0,89 ; 1,29]	1,14 [0,80 ; 1,63];	3,23 [-5,69 ; 12,15]	0,5234	
		235	117 (49,8)	247	115 (46,6)	1,07 [0,89 ; 1,29]	1,14 [0,80 ; 1,63];	3,23 [-5,69 ; 12,15]	0,5234	
Race	Other	10	3 (30,0)	12	7 (58,3)	0,51 [0,18 ; 1,49]	0,31 [0,05 ; 1,80];	-28,33 [- 68,14 ; 11,48]	0,2305	0,1408
	White	533	272 (51,0)	534	237 (44,4)	1,15 [1,01 ; 1,30]	1,31 [1,03 ; 1,66];	6,65 [0,67 ; 12,63]	0,0320	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	175 (50,7)	377	168 (44,6)	1,14 [0,98 ; 1,33]	1,28 [0,96 ; 1,72];	6,16 [-1,12 ; 13,44]	0,1013	0,9210
	Yes	198	100 (50,5)	169	76 (45,0)	1,12 [0,90 ; 1,39]	1,25 [0,83 ; 1,88];	5,53 [-4,70 ; 15,77]	0,2968	
Region	Eastern Europe	490	255 (52,0)	493	226 (45,8)	1,14 [1,00 ; 1,29]	1,28 [1,00 ; 1,65];	6,20 [-0,04 ; 12,44]	0,0557	0,9364
	USA and Western Europe	53	20 (37,7)	53	18 (34,0)	1,11 [0,67 ; 1,85]	1,18 [0,53 ; 2,61];	3,77 [-14,47 ; 22,02]	0,8397	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-447: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verschlechterung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	62 (19,0)	302	68 (22,5)	0,84 [0,62 ; 1,15]	0,81 [0,55 ; 1,19];	-3,50 [-9,85 ; 2,85]	0,3243	0,6149
	>= 38 years	217	53 (24,4)	244	63 (25,8)	0,95 [0,69 ; 1,30]	0,93 [0,61 ; 1,42];	-1,40 [-9,32 ; 6,53]	0,7481	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	85 (20,3)	414	103 (24,9)	0,82 [0,63 ; 1,05]	0,77 [0,56 ; 1,07];	-4,54 [-10,22 ; 1,13]	0,1355	0,2206
	>3.5	125	30 (24,0)	132	28 (21,2)	1,13 [0,72 ; 1,78]	1,17 [0,65 ; 2,11];	2,79 [-7,44 ; 13,02]	0,6551	
Gender	Female	344	74 (21,5)	355	82 (23,1)	0,93 [0,71 ; 1,23]	0,91 [0,64 ; 1,30];	-1,59 [-7,76 ; 4,58]	0,6500	0,5268
	Male	199	41 (20,6)	191	49 (25,7)	0,80 [0,56 ; 1,16]	0,75 [0,47 ; 1,21];	-5,05 [-13,41 ; 3,31]	0,2793	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	63 (24,4)	251	58 (23,1)	1,06 [0,77 ; 1,44]	1,08 [0,71 ; 1,62];	1,31 [-6,08 ; 8,71]	0,7554	0,1030
	0	284	52 (18,3)	291	73 (25,1)	0,73 [0,53 ; 1,00]	0,67 [0,45 ; 1,00];	-6,78 [-13,49 ; -0,06]	0,0548	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	47 (21,0)	201	51 (25,4)	0,83 [0,58 ; 1,17]	0,78 [0,50 ; 1,23];	-4,39 [-12,43 ; 3,65]	0,3007	0,2888
		224	47 (21,0)	201	51 (25,4)	0,83 [0,58 ; 1,17]	0,78 [0,50 ; 1,23];	-4,39 [-12,43 ; 3,65]	0,3007	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	47 (21,0)	201	51 (25,4)	0,83 [0,58 ; 1,17]	0,78 [0,50 ; 1,23];	-4,39 [-12,43 ; 3,65]	0,3007	
		224	47 (21,0)	201	51 (25,4)	0,83 [0,58 ; 1,17]	0,78 [0,50 ; 1,23];	-4,39 [-12,43 ; 3,65]	0,3007	
	>=3	84	21 (25,0)	98	21 (21,4)	1,17 [0,69 ; 1,98]	1,22 [0,61 ; 2,44];	3,57 [-8,75 ; 15,89]	0,5999	
		84	21 (25,0)	98	21 (21,4)	1,17 [0,69 ; 1,98]	1,22 [0,61 ; 2,44];	3,57 [-8,75 ; 15,89]	0,5999	
		84	21 (25,0)	98	21 (21,4)	1,17 [0,69 ; 1,98]	1,22 [0,61 ; 2,44];	3,57 [-8,75 ; 15,89]	0,5999	
		84	21 (25,0)	98	21 (21,4)	1,17 [0,69 ; 1,98]	1,22 [0,61 ; 2,44];	3,57 [-8,75 ; 15,89]	0,5999	
	2	235	47 (20,0)	247	59 (23,9)	0,84 [0,60 ; 1,18]	0,80 [0,52 ; 1,23];	-3,89 [-11,26 ; 3,49]	0,3234	
		235	47 (20,0)	247	59 (23,9)	0,84 [0,60 ; 1,18]	0,80 [0,52 ; 1,23];	-3,89 [-11,26 ; 3,49]	0,3234	
235		47 (20,0)	247	59 (23,9)	0,84 [0,60 ; 1,18]	0,80 [0,52 ; 1,23];	-3,89 [-11,26 ; 3,49]	0,3234		
235		47 (20,0)	247	59 (23,9)	0,84 [0,60 ; 1,18]	0,80 [0,52 ; 1,23];	-3,89 [-11,26 ; 3,49]	0,3234		
Race	Other	10	1 (10,0)	12	3 (25,0)	0,40 [0,05 ; 3,27]	0,33 [0,03 ; 3,84];	-15,00 [- 45,76 ; 15,76]	0,5940	0,4578
	White	533	114 (21,4)	534	128 (24,0)	0,89 [0,71 ; 1,11]	0,86 [0,65 ; 1,15];	-2,58 [-7,60 ; 2,44]	0,3420	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	77 (22,3)	377	92 (24,4)	0,91 [0,70 ; 1,19]	0,89 [0,63 ; 1,26];	-2,08 [-8,26 ; 4,09]	0,5385	0,6969
	Yes	198	38 (19,2)	169	39 (23,1)	0,83 [0,56 ; 1,24]	0,79 [0,48 ; 1,31];	-3,89 [-12,28 ; 4,51]	0,3711	
Region	Eastern Europe	490	110 (22,4)	493	117 (23,7)	0,95 [0,75 ; 1,19]	0,93 [0,69 ; 1,25];	-1,28 [-6,55 ; 3,98]	0,6503	0,0508
	USA and Western Europe	53	5 (9,4)	53	14 (26,4)	0,36 [0,14 ; 0,92]	0,29 [0,10 ; 0,88];	-16,98 [-31,22 ; -2,74]	0,0408	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

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

Tabelle 4-448: Ergebnisse für den Endpunkt *MSQoL-54 (Responderanalyse) – Verbesserung der Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	77 (23,6)	302	78 (25,8)	0,91 [0,70 ; 1,20]	0,89 [0,62 ; 1,28];	-2,21 [-8,96 ; 4,55]	0,5785	0,8021
	>= 38 years	217	49 (22,6)	244	57 (23,4)	0,97 [0,69 ; 1,35]	0,96 [0,62 ; 1,48];	-0,78 [-8,47 ; 6,91]	0,9118	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	103 (24,6)	414	103 (24,9)	0,99 [0,78 ; 1,26]	0,99 [0,72 ; 1,35];	-0,24 [-6,10 ; 5,63]	1,0000	0,3282
	>3.5	125	23 (18,4)	132	32 (24,2)	0,76 [0,47 ; 1,22]	0,70 [0,39 ; 1,29];	-5,84 [-15,82 ; 4,14]	0,2882	
Gender	Female	344	80 (23,3)	355	79 (22,3)	1,05 [0,80 ; 1,37]	1,06 [0,74 ; 1,51];	1,00 [-5,21 ; 7,22]	0,7869	0,2030
	Male	199	46 (23,1)	191	56 (29,3)	0,79 [0,56 ; 1,10]	0,72 [0,46 ; 1,14];	-6,20 [-14,92 ; 2,51]	0,1688	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	60 (23,3)	251	64 (25,5)	0,91 [0,67 ; 1,24]	0,89 [0,59 ; 1,33];	-2,24 [-9,70 ; 5,22]	0,6059	0,8970
	0	284	65 (22,9)	291	71 (24,4)	0,94 [0,70 ; 1,26]	0,92 [0,63 ; 1,35];	-1,51 [-8,46 ; 5,43]	0,6953	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	46 (20,5)	201	49 (24,4)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,80 [0,51 ; 1,27];	-3,84 [-11,79 ; 4,11]	0,3532	0,4631
		224	46 (20,5)	201	49 (24,4)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,80 [0,51 ; 1,27];	-3,84 [-11,79 ; 4,11]	0,3532	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	46 (20,5)	201	49 (24,4)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,80 [0,51 ; 1,27];	-3,84 [-11,79 ; 4,11]	0,3532		
		224	46 (20,5)	201	49 (24,4)	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,80 [0,51 ; 1,27];	-3,84 [-11,79 ; 4,11]	0,3532		
		>=3	84	21 (25,0)	98	23 (23,5)	1,07 [0,64 ; 1,78]	1,09 [0,55 ; 2,15];	1,53 [-10,97 ; 14,03]	0,8630	
		84	21 (25,0)	98	23 (23,5)	1,07 [0,64 ; 1,78]	1,09 [0,55 ; 2,15];	1,53 [-10,97 ; 14,03]	0,8630		
		84	21 (25,0)	98	23 (23,5)	1,07 [0,64 ; 1,78]	1,09 [0,55 ; 2,15];	1,53 [-10,97 ; 14,03]	0,8630		
		84	21 (25,0)	98	23 (23,5)	1,07 [0,64 ; 1,78]	1,09 [0,55 ; 2,15];	1,53 [-10,97 ; 14,03]	0,8630		
	2	235	59 (25,1)	247	63 (25,5)	0,98 [0,72 ; 1,34]	0,98 [0,65 ; 1,48];	-0,40 [-8,16 ; 7,36]	1,0000		
		235	59 (25,1)	247	63 (25,5)	0,98 [0,72 ; 1,34]	0,98 [0,65 ; 1,48];	-0,40 [-8,16 ; 7,36]	1,0000		
	235	59 (25,1)	247	63 (25,5)	0,98 [0,72 ; 1,34]	0,98 [0,65 ; 1,48];	-0,40 [-8,16 ; 7,36]	1,0000			
	235	59 (25,1)	247	63 (25,5)	0,98 [0,72 ; 1,34]	0,98 [0,65 ; 1,48];	-0,40 [-8,16 ; 7,36]	1,0000			
Race	Other	10	4 (40,0)	12	3 (25,0)	1,60 [0,46 ; 5,53]	2,00 [0,32 ; 12,33];	15,00 [-24,02 ; 54,02]	0,6517	0,3953	
	White	533	122 (22,9)	534	132 (24,7)	0,93 [0,75 ; 1,15]	0,90 [0,68 ; 1,20];	-1,83 [-6,94 ; 3,28]	0,5178		

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	81 (23,5)	377	93 (24,7)	0,95 [0,73 ; 1,23]	0,94 [0,67 ; 1,32];	-1,19 [-7,43 ; 5,05]	0,7281	0,8621
	Yes	198	45 (22,7)	169	42 (24,9)	0,91 [0,63 ; 1,32]	0,89 [0,55 ; 1,44];	-2,12 [-10,87 ; 6,62]	0,7120	
Region	Eastern Europe	490	115 (23,5)	493	128 (26,0)	0,90 [0,73 ; 1,12]	0,87 [0,65 ; 1,17];	-2,49 [-7,88 ; 2,90]	0,3757	0,2270
	USA and Western Europe	53	11 (20,8)	53	7 (13,2)	1,57 [0,66 ; 3,74]	1,72 [0,61 ; 4,85];	7,55 [-6,68 ; 21,77]	0,4385	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Endpunkt: SF-36 (Responderanalyse)

Tabelle 4-449: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	35 (10,7)	302	50 (16,6)	0,65 [0,43 ; 0,97]	0,61 [0,38 ; 0,96];	-5,82 [-11,19 ; -0,45]	0,0359	0,9847
	>= 38 years	217	29 (13,4)	244	50 (20,5)	0,65 [0,43 ; 0,99]	0,60 [0,36 ; 0,99];	-7,13 [-13,92 ; -0,33]	0,0478	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	45 (10,8)	414	76 (18,4)	0,59 [0,42 ; 0,83]	0,54 [0,36 ; 0,80];	-7,59 [-12,36 ; -2,82]	0,0022	0,2846
	>3.5	125	19 (15,2)	132	24 (18,2)	0,84 [0,48 ; 1,45]	0,81 [0,42 ; 1,56];	-2,98 [-12,09 ; 6,12]	0,6165	
Gender	Female	344	43 (12,5)	355	66 (18,6)	0,67 [0,47 ; 0,96]	0,63 [0,41 ; 0,95];	-6,09 [-11,44 ; -0,74]	0,0287	0,6904
	Male	199	21 (10,6)	191	34 (17,8)	0,59 [0,36 ; 0,98]	0,54 [0,30 ; 0,98];	-7,25 [-14,15 ; -0,35]	0,0426	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	27 (10,5)	251	54 (21,5)	0,49 [0,32 ; 0,75]	0,43 [0,26 ; 0,70];	-11,05 [- 17,36 ; -4,74]	0,0007	0,0788
	0	284	37 (13,0)	291	46 (15,8)	0,82 [0,55 ; 1,23]	0,80 [0,50 ; 1,27];	-2,78 [-8,51 ; 2,96]	0,4063	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses	<=1	224	27 (12,1)	201	42 (20,9)	0,58 [0,37 ; 0,90]	0,52 [0,31 ; 0,88];	-8,84 [-15,90 ; -1,79]	0,0174	0,7753

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
experienced in the 2 years prior to study start		224	27 (12,1)	201	42 (20,9)	0,58 [0,37 ; 0,90]	0,52 [0,31 ; 0,88];	-8,84 [-15,90 ; -1,79]	0,0174	
		224	27 (12,1)	201	42 (20,9)	0,58 [0,37 ; 0,90]	0,52 [0,31 ; 0,88];	-8,84 [-15,90 ; -1,79]	0,0174	
		224	27 (12,1)	201	42 (20,9)	0,58 [0,37 ; 0,90]	0,52 [0,31 ; 0,88];	-8,84 [-15,90 ; -1,79]	0,0174	
		>=3	84	9 (10,7)	98	16 (16,3)	0,66 [0,31 ; 1,41]	0,61 [0,26 ; 1,47];	-5,61 [-15,48 ; 4,25]	0,2903
		84	9 (10,7)	98	16 (16,3)	0,66 [0,31 ; 1,41]	0,61 [0,26 ; 1,47];	-5,61 [-15,48 ; 4,25]	0,2903	
		84	9 (10,7)	98	16 (16,3)	0,66 [0,31 ; 1,41]	0,61 [0,26 ; 1,47];	-5,61 [-15,48 ; 4,25]	0,2903	
		84	9 (10,7)	98	16 (16,3)	0,66 [0,31 ; 1,41]	0,61 [0,26 ; 1,47];	-5,61 [-15,48 ; 4,25]	0,2903	
	2	235	28 (11,9)	247	42 (17,0)	0,70 [0,45 ; 1,09]	0,66 [0,39 ; 1,11];	-5,09 [-11,34 ; 1,16]	0,1220	
		235	28 (11,9)	247	42 (17,0)	0,70 [0,45 ; 1,09]	0,66 [0,39 ; 1,11];	-5,09 [-11,34 ; 1,16]	0,1220	
		235	28 (11,9)	247	42 (17,0)	0,70 [0,45 ; 1,09]	0,66 [0,39 ; 1,11];	-5,09 [-11,34 ; 1,16]	0,1220	
		235	28 (11,9)	247	42 (17,0)	0,70 [0,45 ; 1,09]	0,66 [0,39 ; 1,11];	-5,09 [-11,34 ; 1,16]	0,1220	
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	4 (33,3)	0,13 [0,01 ; 2,18]	0,09 [0,00 ; 1,92];	-30,07 [- 58,71 ; -1,43]	0,0964

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
	White	533	64 (12,0)	534	96 (18,0)	0,67 [0,50 ; 0,89]	0,62 [0,44 ; 0,88];	-5,97 [-10,24 ; -1,70]	0,0077	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	40 (11,6)	377	64 (17,0)	0,68 [0,47 ; 0,99]	0,64 [0,42 ; 0,98];	-5,38 [-10,46 ; -0,31]	0,0439	0,5515
	Yes	198	24 (12,1)	169	36 (21,3)	0,57 [0,35 ; 0,91]	0,51 [0,29 ; 0,90];	-9,18 [-16,85 ; -1,51]	0,0230	
Region	Eastern Europe	490	57 (11,6)	493	88 (17,8)	0,65 [0,48 ; 0,89]	0,61 [0,42 ; 0,87];	-6,22 [-10,63 ; -1,80]	0,0069	0,8108
	USA and Western Europe	53	7 (13,2)	53	12 (22,6)	0,58 [0,25 ; 1,37]	0,52 [0,19 ; 1,45];	-9,43 [-23,93 ; 5,06]	0,3112	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-450: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	108 (33,1)	302	63 (20,9)	1,59 [1,21 ; 2,08]	1,88 [1,31 ; 2,70];	12,27 [5,40 ; 19,13]	0,0006	0,0173
	>= 38 years	217	60 (27,6)	244	69 (28,3)	0,98 [0,73 ; 1,31]	0,97 [0,64 ; 1,46];	-0,63 [-8,84 ; 7,58]	0,9174	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	128 (30,6)	414	106 (25,6)	1,20 [0,96 ; 1,49]	1,28 [0,95 ; 1,74];	5,02 [-1,08 ; 11,12]	0,1229	0,2135
	>3.5	125	40 (32,0)	132	26 (19,7)	1,62 [1,06 ; 2,49]	1,92 [1,08 ; 3,39];	12,30 [1,68 ; 22,93]	0,0318	
Gender	Female	344	101 (29,4)	355	92 (25,9)	1,13 [0,89 ; 1,44]	1,19 [0,85 ; 1,66];	3,44 [-3,18 ; 10,07]	0,3115	0,0988
	Male	199	67 (33,7)	191	40 (20,9)	1,61 [1,15 ; 2,25]	1,92 [1,21 ; 3,02];	12,73 [3,98 ; 21,47]	0,0063	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	86 (33,3)	251	52 (20,7)	1,61 [1,20 ; 2,17]	1,91 [1,28 ; 2,86];	12,62 [4,99 ; 20,25]	0,0014	0,0423
	0	284	81 (28,5)	291	78 (26,8)	1,06 [0,82 ; 1,39]	1,09 [0,76 ; 1,57];	1,72 [-5,60 ; 9,03]	0,7092	
	NA	1	1 (100,0)	4	2 (50,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	67 (29,9)	201	39 (19,4)	1,54 [1,09 ; 2,18]	1,77 [1,13 ; 2,78];	10,51 [2,39 ; 18,62]	0,0136	0,6167
		224	67 (29,9)	201	39 (19,4)	1,54 [1,09 ; 2,18]	1,77 [1,13 ; 2,78];	10,51 [2,39 ; 18,62]	0,0136	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	67 (29,9)	201	39 (19,4)	1,54 [1,09 ; 2,18]	1,77 [1,13 ; 2,78];	10,51 [2,39 ; 18,62]	0,0136		
		224	67 (29,9)	201	39 (19,4)	1,54 [1,09 ; 2,18]	1,77 [1,13 ; 2,78];	10,51 [2,39 ; 18,62]	0,0136		
		>=3	84	31 (36,9)	98	27 (27,6)	1,34 [0,88 ; 2,05]	1,54 [0,82 ; 2,88];	9,35 [-4,24 ; 22,95]	0,2032	
		84	31 (36,9)	98	27 (27,6)	1,34 [0,88 ; 2,05]	1,54 [0,82 ; 2,88];	9,35 [-4,24 ; 22,95]	0,2032		
	84	31 (36,9)	98	27 (27,6)	1,34 [0,88 ; 2,05]	1,54 [0,82 ; 2,88];	9,35 [-4,24 ; 22,95]	0,2032			
	84	31 (36,9)	98	27 (27,6)	1,34 [0,88 ; 2,05]	1,54 [0,82 ; 2,88];	9,35 [-4,24 ; 22,95]	0,2032			
	2	235	70 (29,8)	247	66 (26,7)	1,11 [0,84 ; 1,48]	1,16 [0,78 ; 1,73];	3,07 [-4,97 ; 11,11]	0,4794		
	235	70 (29,8)	247	66 (26,7)	1,11 [0,84 ; 1,48]	1,16 [0,78 ; 1,73];	3,07 [-4,97 ; 11,11]	0,4794			
	235	70 (29,8)	247	66 (26,7)	1,11 [0,84 ; 1,48]	1,16 [0,78 ; 1,73];	3,07 [-4,97 ; 11,11]	0,4794			
	235	70 (29,8)	247	66 (26,7)	1,11 [0,84 ; 1,48]	1,16 [0,78 ; 1,73];	3,07 [-4,97 ; 11,11]	0,4794			
	Race	Other	10	3 (30,0)	12	3 (25,0)	1,20 [0,31 ; 4,69]	1,29 [0,20 ; 8,43];	5,00 [-32,51 ; 42,51]	1,0000	0,9256
		White	533	165 (31,0)	534	129 (24,2)	1,28 [1,05 ; 1,56]	1,41 [1,07 ; 1,84];	6,80 [1,45 ; 12,15]	0,0137	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	103 (29,9)	377	84 (22,3)	1,34 [1,05 ; 1,72]	1,48 [1,06 ; 2,07];	7,57 [1,17 ; 13,97]	0,0218	0,4681
	Yes	198	65 (32,8)	169	48 (28,4)	1,16 [0,85 ; 1,58]	1,23 [0,79 ; 1,93];	4,43 [-5,01 ; 13,86]	0,3670	
Region	Eastern Europe	490	156 (31,8)	493	126 (25,6)	1,25 [1,02 ; 1,52]	1,36 [1,03 ; 1,80];	6,28 [0,64 ; 11,92]	0,0343	0,3167
	USA and Western Europe	53	12 (22,6)	53	6 (11,3)	2,00 [0,81 ; 4,93]	2,29 [0,79 ; 6,66];	11,32 [-2,81 ; 25,45]	0,1950	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-451: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verschlechterung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	15 (4,6)	302	22 (7,3)	0,63 [0,33 ; 1,19]	0,61 [0,31 ; 1,21];	-2,68 [-6,39 ; 1,03]	0,1762	0,6097
	>= 38 years	217	11 (5,1)	244	25 (10,2)	0,49 [0,25 ; 0,98]	0,47 [0,22 ; 0,97];	-5,18 [-9,97 ; -0,38]	0,0545	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	18 (4,3)	414	38 (9,2)	0,47 [0,27 ; 0,81]	0,45 [0,25 ; 0,79];	-4,87 [-8,27 ; -1,48]	0,0055	0,2047
	>3.5	125	8 (6,4)	132	9 (6,8)	0,94 [0,37 ; 2,36]	0,93 [0,35 ; 2,50];	-0,42 [-6,49 ; 5,66]	1,0000	
Gender	Female	344	16 (4,7)	355	33 (9,3)	0,50 [0,28 ; 0,89]	0,48 [0,26 ; 0,88];	-4,64 [-8,40 ; -0,89]	0,0177	0,5282
	Male	199	10 (5,0)	191	14 (7,3)	0,69 [0,31 ; 1,51]	0,67 [0,29 ; 1,54];	-2,30 [-7,09 ; 2,48]	0,4022	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	12 (4,7)	251	24 (9,6)	0,49 [0,25 ; 0,95]	0,46 [0,23 ; 0,94];	-4,91 [-9,36 ; -0,46]	0,0375	0,6011
	0	284	14 (4,9)	291	23 (7,9)	0,62 [0,33 ; 1,19]	0,60 [0,30 ; 1,20];	-2,97 [-6,97 ; 1,02]	0,1745	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	13 (5,8)	201	17 (8,5)	0,69 [0,34 ; 1,38]	0,67 [0,32 ; 1,41];	-2,65 [-7,57 ; 2,26]	0,3442	0,4048
		224	13 (5,8)	201	17 (8,5)	0,69 [0,34 ; 1,38]	0,67 [0,32 ; 1,41];	-2,65 [-7,57 ; 2,26]	0,3442	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	13 (5,8)	201	17 (8,5)	0,69 [0,34 ; 1,38]	0,67 [0,32 ; 1,41];	-2,65 [-7,57 ; 2,26]	0,3442		
		224	13 (5,8)	201	17 (8,5)	0,69 [0,34 ; 1,38]	0,67 [0,32 ; 1,41];	-2,65 [-7,57 ; 2,26]	0,3442		
		>=3	84	2 (2,4)	98	7 (7,1)	0,33 [0,07 ; 1,56]	0,32 [0,06 ; 1,57];	-4,76 [-10,81 ; 1,29]	0,1806	
		84	2 (2,4)	98	7 (7,1)	0,33 [0,07 ; 1,56]	0,32 [0,06 ; 1,57];	-4,76 [-10,81 ; 1,29]	0,1806		
		84	2 (2,4)	98	7 (7,1)	0,33 [0,07 ; 1,56]	0,32 [0,06 ; 1,57];	-4,76 [-10,81 ; 1,29]	0,1806		
		84	2 (2,4)	98	7 (7,1)	0,33 [0,07 ; 1,56]	0,32 [0,06 ; 1,57];	-4,76 [-10,81 ; 1,29]	0,1806		
	2	235	11 (4,7)	247	23 (9,3)	0,50 [0,25 ; 1,01]	0,48 [0,23 ; 1,00];	-4,63 [-9,15 ; -0,11]	0,0515		
	235	11 (4,7)	247	23 (9,3)	0,50 [0,25 ; 1,01]	0,48 [0,23 ; 1,00];	-4,63 [-9,15 ; -0,11]	0,0515			
	235	11 (4,7)	247	23 (9,3)	0,50 [0,25 ; 1,01]	0,48 [0,23 ; 1,00];	-4,63 [-9,15 ; -0,11]	0,0515			
	235	11 (4,7)	247	23 (9,3)	0,50 [0,25 ; 1,01]	0,48 [0,23 ; 1,00];	-4,63 [-9,15 ; -0,11]	0,0515			
	Race	Other	10	0 (0,0)	12	2 (16,7)	0,24 [0,01 ; 4,42]	0,20 [0,01 ; 4,69];	-14,69 [- 39,39 ; 10,02]	0,4805	0,9838
		White	533	26 (4,9)	534	45 (8,4)	0,58 [0,36 ; 0,92]	0,56 [0,34 ; 0,92];	-3,55 [-6,53 ; -0,57]	0,0264	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	15 (4,3)	377	32 (8,5)	0,51 [0,28 ; 0,93]	0,49 [0,26 ; 0,92];	-4,14 [-7,68 ; -0,60]	0,0335	0,6824
	Yes	198	11 (5,6)	169	15 (8,9)	0,63 [0,30 ; 1,33]	0,60 [0,27 ; 1,35];	-3,32 [-8,66 ; 2,02]	0,2281	
Region	Eastern Europe	490	22 (4,5)	493	41 (8,3)	0,54 [0,33 ; 0,89]	0,52 [0,30 ; 0,88];	-3,83 [-6,88 ; -0,78]	0,0185	0,7522
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	6 (11,3)	0,67 [0,20 ; 2,23]	0,64 [0,17 ; 2,41];	-3,77 [-14,88 ; 7,33]	0,7415	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-452: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,4) – Verbesserung im PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	56 (17,2)	302	31 (10,3)	1,67 [1,11 ; 2,52]	1,81 [1,13 ; 2,90];	6,91 [1,58 ; 12,25]	0,0149	0,0102
	>= 38 years	217	24 (11,1)	244	37 (15,2)	0,73 [0,45 ; 1,18]	0,70 [0,40 ; 1,21];	-4,10 [-10,24 ; 2,03]	0,2166	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	62 (14,8)	414	54 (13,0)	1,14 [0,81 ; 1,60]	1,16 [0,78 ; 1,72];	1,79 [-2,92 ; 6,49]	0,4844	0,6379
	>3.5	125	18 (14,4)	132	14 (10,6)	1,36 [0,71 ; 2,61]	1,42 [0,67 ; 2,99];	3,79 [-4,30 ; 11,89]	0,4502	
Gender	Female	344	49 (14,2)	355	54 (15,2)	0,94 [0,66 ; 1,34]	0,93 [0,61 ; 1,41];	-0,97 [-6,22 ; 4,29]	0,7495	0,0217
	Male	199	31 (15,6)	191	14 (7,3)	2,13 [1,17 ; 3,87]	2,33 [1,20 ; 4,54];	8,25 [2,00 ; 14,50]	0,0114	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	40 (15,5)	251	25 (10,0)	1,56 [0,97 ; 2,49]	1,66 [0,97 ; 2,83];	5,54 [-0,22 ; 11,31]	0,0642	0,1388
	0	284	40 (14,1)	291	42 (14,4)	0,98 [0,65 ; 1,46]	0,97 [0,61 ; 1,55];	-0,35 [-6,06 ; 5,37]	1,0000	
	NA	1	0 (0,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	33 (14,7)	201	22 (10,9)	1,35 [0,81 ; 2,23]	1,41 [0,79 ; 2,50];	3,79 [-2,55 ; 10,12]	0,2517	0,7351
		224	33 (14,7)	201	22 (10,9)	1,35 [0,81 ; 2,23]	1,41 [0,79 ; 2,50];	3,79 [-2,55 ; 10,12]	0,2517	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action	
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]			
prior to study start		224	33 (14,7)	201	22 (10,9)	1,35 [0,81 ; 2,23]	1,41 [0,79 ; 2,50];	3,79 [-2,55 ; 10,12]	0,2517		
		224	33 (14,7)	201	22 (10,9)	1,35 [0,81 ; 2,23]	1,41 [0,79 ; 2,50];	3,79 [-2,55 ; 10,12]	0,2517		
		>=3	84	15 (17,9)	98	15 (15,3)	1,17 [0,61 ; 2,24]	1,20 [0,55 ; 2,63];	2,55 [-8,31 ; 13,41]	0,6915	
		84	15 (17,9)	98	15 (15,3)	1,17 [0,61 ; 2,24]	1,20 [0,55 ; 2,63];	2,55 [-8,31 ; 13,41]	0,6915		
	84	15 (17,9)	98	15 (15,3)	1,17 [0,61 ; 2,24]	1,20 [0,55 ; 2,63];	2,55 [-8,31 ; 13,41]	0,6915			
	84	15 (17,9)	98	15 (15,3)	1,17 [0,61 ; 2,24]	1,20 [0,55 ; 2,63];	2,55 [-8,31 ; 13,41]	0,6915			
	2	235	32 (13,6)	247	31 (12,6)	1,08 [0,68 ; 1,72]	1,10 [0,65 ; 1,87];	1,07 [-4,96 ; 7,09]	0,7874		
	235	32 (13,6)	247	31 (12,6)	1,08 [0,68 ; 1,72]	1,10 [0,65 ; 1,87];	1,07 [-4,96 ; 7,09]	0,7874			
	235	32 (13,6)	247	31 (12,6)	1,08 [0,68 ; 1,72]	1,10 [0,65 ; 1,87];	1,07 [-4,96 ; 7,09]	0,7874			
	235	32 (13,6)	247	31 (12,6)	1,08 [0,68 ; 1,72]	1,10 [0,65 ; 1,87];	1,07 [-4,96 ; 7,09]	0,7874			
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	3 (25,0)	0,40 [0,05 ; 3,27]	0,33 [0,03 ; 3,84];	-15,00 [- 45,76 ; 15,76]	0,5940	0,3054
		White	533	79 (14,8)	534	65 (12,2)	1,22 [0,90 ; 1,65]	1,26 [0,88 ; 1,79];	2,65 [-1,45 ; 6,75]	0,2110	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	50 (14,5)	377	46 (12,2)	1,19 [0,82 ; 1,72]	1,22 [0,79 ; 1,87];	2,29 [-2,68 ; 7,26]	0,3816	0,9499
	Yes	198	30 (15,2)	169	22 (13,0)	1,16 [0,70 ; 1,94]	1,19 [0,66 ; 2,16];	2,13 [-4,99 ; 9,25]	0,6528	
Region	Eastern Europe	490	76 (15,5)	493	63 (12,8)	1,21 [0,89 ; 1,65]	1,25 [0,87 ; 1,80];	2,73 [-1,62 ; 7,09]	0,2346	0,5293
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	5 (9,4)	0,80 [0,23 ; 2,82]	0,78 [0,20 ; 3,10];	-1,89 [-12,49 ; 8,72]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-453: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verschlechterung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	54 (16,6)	302	61 (20,2)	0,82 [0,59 ; 1,14]	0,78 [0,52 ; 1,18];	-3,63 [-9,70 ; 2,43]	0,2569	0,2610
	>= 38 years	217	49 (22,6)	244	51 (20,9)	1,08 [0,76 ; 1,53]	1,10 [0,71 ; 1,72];	1,68 [-5,87 ; 9,23]	0,7343	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	77 (18,4)	414	91 (22,0)	0,84 [0,64 ; 1,10]	0,80 [0,57 ; 1,13];	-3,56 [-9,01 ; 1,89]	0,2266	0,1385
	>3.5	125	26 (20,8)	132	21 (15,9)	1,31 [0,78 ; 2,20]	1,39 [0,74 ; 2,62];	4,89 [-4,57 ; 14,35]	0,3360	
Gender	Female	344	68 (19,8)	355	71 (20,0)	0,99 [0,73 ; 1,33]	0,99 [0,68 ; 1,43];	-0,23 [-6,15 ; 5,69]	1,0000	0,4655
	Male	199	35 (17,6)	191	41 (21,5)	0,82 [0,55 ; 1,23]	0,78 [0,47 ; 1,29];	-3,88 [-11,74 ; 3,99]	0,3716	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	53 (20,5)	251	43 (17,1)	1,20 [0,83 ; 1,72]	1,25 [0,80 ; 1,95];	3,41 [-3,37 ; 10,20]	0,3650	0,0530
	0	284	49 (17,3)	291	68 (23,4)	0,74 [0,53 ; 1,03]	0,68 [0,45 ; 1,03];	-6,11 [-12,67 ; 0,44]	0,0782	
	NA	1	1 (100,0)	4	1 (25,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	46 (20,5)	201	36 (17,9)	1,15 [0,77 ; 1,70]	1,18 [0,73 ; 1,92];	2,63 [-4,86 ; 10,11]	0,5390	0,3977
		224	46 (20,5)	201	36 (17,9)	1,15 [0,77 ; 1,70]	1,18 [0,73 ; 1,92];	2,63 [-4,86 ; 10,11]	0,5390	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	46 (20,5)	201	36 (17,9)	1,15 [0,77 ; 1,70]	1,18 [0,73 ; 1,92];	2,63 [-4,86 ; 10,11]	0,5390	
		224	46 (20,5)	201	36 (17,9)	1,15 [0,77 ; 1,70]	1,18 [0,73 ; 1,92];	2,63 [-4,86 ; 10,11]	0,5390	
	>=3	84	16 (19,0)	98	22 (22,4)	0,85 [0,48 ; 1,51]	0,81 [0,39 ; 1,67];	-3,40 [-15,18 ; 8,38]	0,5893	
		84	16 (19,0)	98	22 (22,4)	0,85 [0,48 ; 1,51]	0,81 [0,39 ; 1,67];	-3,40 [-15,18 ; 8,38]	0,5893	
		84	16 (19,0)	98	22 (22,4)	0,85 [0,48 ; 1,51]	0,81 [0,39 ; 1,67];	-3,40 [-15,18 ; 8,38]	0,5893	
		84	16 (19,0)	98	22 (22,4)	0,85 [0,48 ; 1,51]	0,81 [0,39 ; 1,67];	-3,40 [-15,18 ; 8,38]	0,5893	
	2	235	41 (17,4)	247	54 (21,9)	0,80 [0,55 ; 1,15]	0,76 [0,48 ; 1,19];	-4,42 [-11,49 ; 2,66]	0,2524	
		235	41 (17,4)	247	54 (21,9)	0,80 [0,55 ; 1,15]	0,76 [0,48 ; 1,19];	-4,42 [-11,49 ; 2,66]	0,2524	
		235	41 (17,4)	247	54 (21,9)	0,80 [0,55 ; 1,15]	0,76 [0,48 ; 1,19];	-4,42 [-11,49 ; 2,66]	0,2524	
		235	41 (17,4)	247	54 (21,9)	0,80 [0,55 ; 1,15]	0,76 [0,48 ; 1,19];	-4,42 [-11,49 ; 2,66]	0,2524	
Race	Other	10	2 (20,0)	12	1 (8,3)	2,40 [0,25 ; 22,75]	2,75 [0,21 ; 35,84];	11,67 [-17,64 ; 40,98]	0,5714	0,4026
	White	533	101 (18,9)	534	111 (20,8)	0,91 [0,72 ; 1,16]	0,89 [0,66 ; 1,20];	-1,84 [-6,62 ; 2,95]	0,4900	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	59 (17,1)	377	75 (19,9)	0,86 [0,63 ; 1,17]	0,83 [0,57 ; 1,21];	-2,79 [-8,45 ; 2,87]	0,3400	0,5106
	Yes	198	44 (22,2)	169	37 (21,9)	1,02 [0,69 ; 1,49]	1,02 [0,62 ; 1,67];	0,33 [-8,18 ; 8,84]	1,0000	
Region	Eastern Europe	490	95 (19,4)	493	101 (20,5)	0,95 [0,74 ; 1,22]	0,93 [0,68 ; 1,28];	-1,10 [-6,09 ; 3,90]	0,6902	0,5514
	USA and Western Europe	53	8 (15,1)	53	11 (20,8)	0,73 [0,32 ; 1,66]	0,68 [0,25 ; 1,85];	-5,66 [-20,22 ; 8,90]	0,6134	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-454: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 5) – Verbesserung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Age	< 38 years	326	105 (32,2)	302	93 (30,8)	1,05 [0,83 ; 1,32]	1,07 [0,76 ; 1,50];	1,41 [-5,86 ; 8,68]	0,7314	0,8885
	>= 38 years	217	64 (29,5)	244	67 (27,5)	1,07 [0,80 ; 1,43]	1,11 [0,74 ; 1,66];	2,03 [-6,22 ; 10,29]	0,6793	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	131 (31,3)	414	118 (28,5)	1,10 [0,89 ; 1,35]	1,14 [0,85 ; 1,54];	2,84 [-3,38 ; 9,06]	0,4051	0,5127
	>3.5	125	38 (30,4)	132	42 (31,8)	0,96 [0,66 ; 1,38]	0,94 [0,55 ; 1,59];	-1,42 [-12,74 ; 9,90]	0,8929	
Gender	Female	344	108 (31,4)	355	103 (29,0)	1,08 [0,86 ; 1,36]	1,12 [0,81 ; 1,55];	2,38 [-4,43 ; 9,19]	0,5105	0,7868
	Male	199	61 (30,7)	191	57 (29,8)	1,03 [0,76 ; 1,39]	1,04 [0,67 ; 1,60];	0,81 [-8,31 ; 9,93]	0,9123	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	84 (32,6)	251	88 (35,1)	0,93 [0,73 ; 1,18]	0,89 [0,62 ; 1,29];	-2,50 [-10,72 ; 5,72]	0,5746	0,1533
	0	284	85 (29,9)	291	72 (24,7)	1,21 [0,93 ; 1,58]	1,30 [0,90 ; 1,88];	5,19 [-2,09 ; 12,46]	0,1899	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	72 (32,1)	201	55 (27,4)	1,17 [0,87 ; 1,58]	1,26 [0,83 ; 1,91];	4,78 [-3,90 ; 13,46]	0,2907	0,7744
		224	72 (32,1)	201	55 (27,4)	1,17 [0,87 ; 1,58]	1,26 [0,83 ; 1,91];	4,78 [-3,90 ; 13,46]	0,2907	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start	>=3	224	72 (32,1)	201	55 (27,4)	1,17 [0,87 ; 1,58]	1,26 [0,83 ; 1,91];	4,78 [-3,90 ; 13,46]	0,2907	
		224	72 (32,1)	201	55 (27,4)	1,17 [0,87 ; 1,58]	1,26 [0,83 ; 1,91];	4,78 [-3,90 ; 13,46]	0,2907	
		84	28 (33,3)	98	30 (30,6)	1,09 [0,71 ; 1,66]	1,13 [0,61 ; 2,12];	2,72 [-10,88 ; 16,32]	0,7506	
		84	28 (33,3)	98	30 (30,6)	1,09 [0,71 ; 1,66]	1,13 [0,61 ; 2,12];	2,72 [-10,88 ; 16,32]	0,7506	
	2	84	28 (33,3)	98	30 (30,6)	1,09 [0,71 ; 1,66]	1,13 [0,61 ; 2,12];	2,72 [-10,88 ; 16,32]	0,7506	
		84	28 (33,3)	98	30 (30,6)	1,09 [0,71 ; 1,66]	1,13 [0,61 ; 2,12];	2,72 [-10,88 ; 16,32]	0,7506	
		235	69 (29,4)	247	75 (30,4)	0,97 [0,74 ; 1,27]	0,95 [0,65 ; 1,41];	-1,00 [-9,18 ; 7,17]	0,8425	
		235	69 (29,4)	247	75 (30,4)	0,97 [0,74 ; 1,27]	0,95 [0,65 ; 1,41];	-1,00 [-9,18 ; 7,17]	0,8425	
Race	Other	10	1 (10,0)	12	4 (33,3)	0,30 [0,04 ; 2,27]	0,22 [0,02 ; 2,42];	-23,33 [- 55,85 ; 9,18]	0,3233	0,2182
	White	533	168 (31,5)	534	156 (29,2)	1,08 [0,90 ; 1,29]	1,12 [0,86 ; 1,45];	2,31 [-3,21 ; 7,82]	0,4249	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]	p-value	p.inter action
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	106 (30,7)	377	105 (27,9)	1,10 [0,88 ; 1,38]	1,15 [0,83 ; 1,58];	2,87 [-3,77 ; 9,52]	0,4134	0,5282
	Yes	198	63 (31,8)	169	55 (32,5)	0,98 [0,73 ; 1,32]	0,97 [0,62 ; 1,50];	-0,73 [-10,32 ; 8,86]	0,9110	
Region	Eastern Europe	490	159 (32,4)	493	150 (30,4)	1,07 [0,89 ; 1,28]	1,10 [0,84 ; 1,44];	2,02 [-3,78 ; 7,83]	0,5364	0,8766
	USA and Western Europe	53	10 (18,9)	53	10 (18,9)	1,00 [0,45 ; 2,20]	1,00 [0,38 ; 2,65];	0,00 [-14,90 ; 14,90]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

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

Tabelle 4-455: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verschlechterung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	22 (6,7)	302	40 (13,2)	0,51 [0,31 ; 0,84]	0,47 [0,27 ; 0,82];	-6,50 [-11,19 ; -1,80]	0,0073	0,0432
	>= 38 years	217	24 (11,1)	244	25 (10,2)	1,08 [0,64 ; 1,83]	1,09 [0,60 ; 1,97];	0,81 [-4,83 ; 6,46]	0,8799	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	34 (8,1)	414	54 (13,0)	0,62 [0,42 ; 0,94]	0,59 [0,38 ; 0,93];	-4,91 [-9,08 ; -0,74]	0,0240	0,1729
	>3.5	125	12 (9,6)	132	11 (8,3)	1,15 [0,53 ; 2,51]	1,17 [0,50 ; 2,75];	1,27 [-5,73 ; 8,26]	0,8280	
Gender	Female	344	34 (9,9)	355	41 (11,5)	0,86 [0,56 ; 1,32]	0,84 [0,52 ; 1,36];	-1,67 [-6,25 ; 2,92]	0,5415	0,1527
	Male	199	12 (6,0)	191	24 (12,6)	0,48 [0,25 ; 0,93]	0,45 [0,22 ; 0,92];	-6,54 [-12,28 ; -0,79]	0,0347	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	16 (6,2)	251	22 (8,8)	0,71 [0,38 ; 1,32]	0,69 [0,35 ; 1,34];	-2,56 [-7,14 ; 2,01]	0,3131	0,9517
	0	284	29 (10,2)	291	43 (14,8)	0,69 [0,44 ; 1,07]	0,66 [0,40 ; 1,08];	-4,57 [-9,95 ; 0,82]	0,1030	
	NA	1	1 (100,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	22 (9,8)	201	22 (10,9)	0,90 [0,51 ; 1,57]	0,89 [0,47 ; 1,65];	-1,12 [-6,94 ; 4,69]	0,7511	0,6646
		224	22 (9,8)	201	22 (10,9)	0,90 [0,51 ; 1,57]	0,89 [0,47 ; 1,65];	-1,12 [-6,94 ; 4,69]	0,7511	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
prior to study start		224	22 (9,8)	201	22 (10,9)	0,90 [0,51 ; 1,57]	0,89 [0,47 ; 1,65];	-1,12 [-6,94 ; 4,69]	0,7511	
		224	22 (9,8)	201	22 (10,9)	0,90 [0,51 ; 1,57]	0,89 [0,47 ; 1,65];	-1,12 [-6,94 ; 4,69]	0,7511	
	>=3	84	6 (7,1)	98	10 (10,2)	0,70 [0,27 ; 1,85]	0,68 [0,24 ; 1,95];	-3,06 [-11,20 ; 5,08]	0,6018	
		84	6 (7,1)	98	10 (10,2)	0,70 [0,27 ; 1,85]	0,68 [0,24 ; 1,95];	-3,06 [-11,20 ; 5,08]	0,6018	
		84	6 (7,1)	98	10 (10,2)	0,70 [0,27 ; 1,85]	0,68 [0,24 ; 1,95];	-3,06 [-11,20 ; 5,08]	0,6018	
		84	6 (7,1)	98	10 (10,2)	0,70 [0,27 ; 1,85]	0,68 [0,24 ; 1,95];	-3,06 [-11,20 ; 5,08]	0,6018	
	2	235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535	
		235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535	
		235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535	
		235	18 (7,7)	247	33 (13,4)	0,57 [0,33 ; 0,99]	0,54 [0,29 ; 0,98];	-5,70 [-11,14 ; -0,26]	0,0535	
Race	Other	10	0 (0,0)	12	0 (0,0)	1,18 [0,03 ; 54,81]	1,19 [0,02 ; 65,32];	0,70 [-15,45 ; 16,85]	1,0000	0,9997
	White	533	46 (8,6)	534	65 (12,2)	0,71 [0,50 ; 1,01]	0,68 [0,46 ; 1,02];	-3,54 [-7,20 ; 0,12]	0,0707	

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

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	22 (6,4)	377	50 (13,3)	0,48 [0,30 ; 0,78]	0,45 [0,26 ; 0,75];	-6,89 [-11,17 ; -2,60]	0,0026	0,0087
	Yes	198	24 (12,1)	169	15 (8,9)	1,37 [0,74 ; 2,52]	1,42 [0,72 ; 2,80];	3,25 [-3,00 ; 9,49]	0,3959	
Region	Eastern Europe	490	43 (8,8)	493	61 (12,4)	0,71 [0,49 ; 1,03]	0,68 [0,45 ; 1,03];	-3,60 [-7,43 ; 0,24]	0,0777	0,9417
	USA and Western Europe	53	3 (5,7)	53	4 (7,5)	0,75 [0,18 ; 3,19]	0,73 [0,16 ; 3,46];	-1,89 [-11,34 ; 7,56]	1,0000	

RR: Risk Ratio,
OR: Odds Ratio,
RD: Risk Difference;
CI: Confidence interval;
N: Number of patients;
NA: not available/not reached/not estimable;
p-value: fisher test

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-456: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 (Responderanalyse MID 9,6) – Verbesserung im MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			p-value	p.inter action
		N	Patient s with event n (%)	N	Patient s with event n (%)	RR [95%- CI]	OR [95%- CI]	RD [95%- CI]		
Age	< 38 years	326	74 (22,7)	302	48 (15,9)	1,43 [1,03 ; 1,98]	1,55 [1,04 ; 2,32];	6,81 [0,67 ; 12,94]	0,0341	0,6412
	>= 38 years	217	38 (17,5)	244	34 (13,9)	1,26 [0,82 ; 1,92]	1,31 [0,79 ; 2,17];	3,58 [-3,09 ; 10,24]	0,3062	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	418	89 (21,3)	414	64 (15,5)	1,38 [1,03 ; 1,84]	1,48 [1,04 ; 2,11];	5,83 [0,59 ; 11,08]	0,0319	0,9497
	>3.5	125	23 (18,4)	132	18 (13,6)	1,35 [0,77 ; 2,38]	1,43 [0,73 ; 2,80];	4,76 [-4,20 ; 13,73]	0,3118	
Gender	Female	344	72 (20,9)	355	51 (14,4)	1,46 [1,05 ; 2,02]	1,58 [1,06 ; 2,34];	6,56 [0,93 ; 12,20]	0,0286	0,5533
	Male	199	40 (20,1)	191	31 (16,2)	1,24 [0,81 ; 1,89]	1,30 [0,77 ; 2,18];	3,87 [-3,77 ; 11,51]	0,3592	
Number of baseline Gd- enhancing lesions	>=1	258	58 (22,5)	251	46 (18,3)	1,23 [0,87 ; 1,73]	1,29 [0,84 ; 1,99];	4,15 [-2,84 ; 11,14]	0,2721	0,3966
	0	284	54 (19,0)	291	36 (12,4)	1,54 [1,04 ; 2,27]	1,66 [1,05 ; 2,63];	6,64 [0,72 ; 12,57]	0,0297	
	NA	1	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA]	NA	NA
Number of relapses experienced in the 2 years	<=1	224	45 (20,1)	201	28 (13,9)	1,44 [0,94 ; 2,22]	1,55 [0,93 ; 2,60];	6,16 [-0,94 ; 13,26]	0,0961	0,8049
		224	45 (20,1)	201	28 (13,9)	1,44 [0,94 ; 2,22]	1,55 [0,93 ; 2,60];	6,16 [-0,94 ; 13,26]	0,0961	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO					
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction	
prior to study start		224	45 (20,1)	201	28 (13,9)	1,44 [0,94 ; 2,22]	1,55 [0,93 ; 2,60];	6,16 [-0,94 ; 13,26]	0,0961		
		224	45 (20,1)	201	28 (13,9)	1,44 [0,94 ; 2,22]	1,55 [0,93 ; 2,60];	6,16 [-0,94 ; 13,26]	0,0961		
		>=3	84	18 (21,4)	98	16 (16,3)	1,31 [0,72 ; 2,41]	1,40 [0,66 ; 2,95];	5,10 [-6,32 ; 16,53]	0,4468	
		84	18 (21,4)	98	16 (16,3)	1,31 [0,72 ; 2,41]	1,40 [0,66 ; 2,95];	5,10 [-6,32 ; 16,53]	0,4468		
	84	18 (21,4)	98	16 (16,3)	1,31 [0,72 ; 2,41]	1,40 [0,66 ; 2,95];	5,10 [-6,32 ; 16,53]	0,4468			
	84	18 (21,4)	98	16 (16,3)	1,31 [0,72 ; 2,41]	1,40 [0,66 ; 2,95];	5,10 [-6,32 ; 16,53]	0,4468			
	2	235	49 (20,9)	247	38 (15,4)	1,36 [0,92 ; 1,99]	1,45 [0,91 ; 2,31];	5,47 [-1,41 ; 12,34]	0,1250		
	235	49 (20,9)	247	38 (15,4)	1,36 [0,92 ; 1,99]	1,45 [0,91 ; 2,31];	5,47 [-1,41 ; 12,34]	0,1250			
	235	49 (20,9)	247	38 (15,4)	1,36 [0,92 ; 1,99]	1,45 [0,91 ; 2,31];	5,47 [-1,41 ; 12,34]	0,1250			
	235	49 (20,9)	247	38 (15,4)	1,36 [0,92 ; 1,99]	1,45 [0,91 ; 2,31];	5,47 [-1,41 ; 12,34]	0,1250			
	Race	Other	10	1 (10,0)	12	1 (8,3)	1,20 [0,09 ; 16,84]	1,22 [0,07 ; 22,40];	1,67 [-22,63 ; 25,96]	1,0000	0,9210
		White	533	111 (20,8)	534	81 (15,2)	1,37 [1,06 ; 1,78]	1,47 [1,07 ; 2,02];	5,66 [1,06 ; 10,25]	0,0169	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMI DE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Patients with event n (%)	N	Patients with event n (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	p.interaction
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	345	69 (20,0)	377	54 (14,3)	1,40 [1,01 ; 1,93]	1,50 [1,01 ; 2,21]	5,68 [0,17 ; 11,18]	0,0475	0,8184
	Yes	198	43 (21,7)	169	28 (16,6)	1,31 [0,85 ; 2,01]	1,40 [0,82 ; 2,37]	5,15 [-2,88 ; 13,17]	0,2344	
Region	Eastern Europe	490	108 (22,0)	493	80 (16,2)	1,36 [1,05 ; 1,76]	1,46 [1,06 ; 2,01]	5,81 [0,91 ; 10,72]	0,0231	0,6513
	USA and Western Europe	53	4 (7,5)	53	2 (3,8)	2,00 [0,38 ; 10,46]	2,08 [0,36 ; 11,88]	3,77 [-5,00 ; 12,54]	0,6783	

RR: Risk Ratio,
 OR: Odds Ratio,
 RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients;
 NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtraten und UE von besonderem Interesse)

Tabelle 4-457: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	P-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	304	93.25	302	281	93.05	1 [0,96 ; 1,05]	1,03 [0,56 ; 1,92];	0,21 [-3,75 ; 4,16];	1	0,17
	>= 38 years	219	182	83.11	246	220	89.43	0,93 [0,86 ; 1]	0,58 [0,34 ; 1];	-6,33 [-12,6 ; -0,05];	0,057	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	383	91.41	415	382	92.05	0,99 [0,95 ; 1,03]	0,92 [0,56 ; 1,5];	-0,64 [-4,38 ; 3,1];	0,802	0,2065
	>3.5	126	103	81.75	133	119	89.47	0,91 [0,83 ; 1,01]	0,53 [0,26 ; 1,08];	-7,73 [-16,25 ; 0,8];	0,109	
Gender	Female	345	316	91.59	356	328	92.13	0,99 [0,95 ; 1,04]	0,93 [0,54 ; 1,6];	-0,54 [-4,59 ; 3,51];	0,89	0,334
	Male	200	170	85.00	192	173	90.10	0,94 [0,88 ; 1,02]	0,62 [0,34 ; 1,15];	-5,1 [-11,61 ; 1,4];	0,169	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	232	89.92	251	232	92.43	0,97 [0,92 ; 1,03]	0,73 [0,39 ; 1,36];	-2,51 [-7,43 ; 2,41];	0,351	0,8939
	0	286	254	88.81	293	267	91.13	0,97 [0,92 ; 1,03]	0,77 [0,45 ; 1,33];	-2,32 [-7,21 ; 2,58];	0,407	
	NA	1	0	0.00	4	2	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	190	84.44	202	184	91.09	0,93 [0,86 ; 1]	0,53 [0,29 ; 0,97];	-6,64 [-12,8 ; -0,49];	0,04	0,177
	>=3	84	79	94.05	98	90	91.84	1,02 [0,95 ; 1,11]	1,4 [0,44 ; 4,47];	2,21 [-5,2 ; 9,63];	0,774	
	2	236	217	91.95	248	227	91.53	1 [0,95 ; 1,06]	1,06 [0,55 ; 2,02];	0,42 [-4,49 ; 5,32];	1	
Race	Other	10	10	100.00	12	12	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	0,9999
	White	535	476	88.97	536	489	91.23	0,98 [0,94 ; 1,01]	0,78 [0,52 ; 1,16];	-2,26 [-5,83 ; 1,32];	0,221	
Received approved disease modifying MS	No	347	306	88.18	379	342	90.24	0,98 [0,93 ; 1,03]	0,81 [0,5 ; 1,29];	-2,05 [-6,58 ; 2,47];	0,402	0,5965
	Yes	198	180	90.91	169	159	94.08	0,97 [0,91 ; 1,02]	0,63 [0,28 ; 1,4];	-3,17 [-8,53 ; 2,18];	0,325	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
drug prior to enrollment												
Region	Eastern Europe	492	434	88.21	495	449	90.71	0,97 [0,93 ; 1,02]	0,77 [0,51 ; 1,15];	-2,5 [-6,32 ; 1,33];	0,214	0,854
	USA and Western Europe	53	52	98.11	53	52	98.11	1 [0,95 ; 1,05]	1 [0,06 ; 16,42];	0 [-5,18 ; 5,18];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Any Treatment Emergent AE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-458: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	292	89.57	302	272	90.07	0.99 [0.94 ; 1.05]	0.95 [0.56 ; 1.59];	-0.5 [-5.23 ; 4.24];	0.895	0.2436
	>= 38 years	219	174	79.45	246	212	86.18	0.92 [0.85 ; 1]	0.62 [0.38 ; 1.01];	-6.73 [-13.6 ; 0.15];	0.063	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	367	87.59	415	369	88.92	0.99 [0.94 ; 1.04]	0.88 [0.58 ; 1.34];	-1.33 [-5.7 ; 3.04];	0.591	0.2803
	>3.5	126	99	78.57	133	115	86.47	0.91 [0.81 ; 1.02]	0.57 [0.3 ; 1.1];	-7.89 [-17.12 ; 1.33];	0.103	
Gender	Female	345	308	89.28	356	318	89.33	1 [0.95 ; 1.05]	0.99 [0.62 ; 1.61];	-0.05 [-4.63 ; 4.53];	1	0.1516
	Male	200	158	79.00	192	166	86.46	0.91 [0.83 ; 1]	0.59 [0.34 ; 1.01];	-7.46 [-14.89 ; -0.02];	0.062	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	222	86.05	251	226	90.04	0.96 [0.9 ; 1.02]	0.68 [0.4 ; 1.17];	-3.99 [-9.61 ; 1.63];	0.175	0.5722
	0	286	244	85.31	293	256	87.37	0.98 [0.92 ; 1.04]	0.84 [0.52 ; 1.35];	-2.06 [-7.65 ; 3.54];	0.545	
	NA	1	0	0.00	4	2	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	185	82.22	202	178	88.12	0.93 [0.86 ; 1.01]	0.62 [0.36 ; 1.08];	-5.9 [-12.59 ; 0.8];	0.103	0.1596
	>=3	84	79	94.05	98	87	88.78	1.06 [0.97 ; 1.16]	2 [0.66 ; 6];	5.27 [-2.77 ; 13.31];	0.295	
	2	236	202	85.59	248	219	88.31	0.97 [0.9 ; 1.04]	0.79 [0.46 ; 1.34];	-2.71 [-8.72 ; 3.29];	0.418	
Race	Other	10	10	100.00	12	12	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	0.9999
	White	535	456	85.23	536	472	88.06	0.97 [0.92 ; 1.01]	0.78 [0.55 ; 1.11];	-2.83 [-6.9 ; 1.24];	0.179	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	294	84.73	379	330	87.07	0.97 [0.92 ; 1.03]	0.82 [0.54 ; 1.25];	-2.35 [-7.42 ; 2.73];	0.393	0.5416
	Yes	198	172	86.87	169	154	91.12	0.95 [0.89 ; 1.02]	0.64 [0.33 ; 1.26];	-4.26 [-10.62 ; 2.11];	0.245	
Region	Eastern Europe	492	414	84.15	495	432	87.27	0.96 [0.92 ; 1.01]	0.77 [0.54 ; 1.11];	-3.13 [-7.49 ; 1.24];	0.173	0.8589

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	52	98.11	53	52	98.11	1 [0.95 ; 1.05]	1 [0.06 ; 16.42];	0 [-5.18 ; 5.18];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$;
 mo and m1 are logit models

Any Treatment Emergent AE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-459: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	P-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	73	22.39	302	38	12.58	1,78 [1,24 ; 2,55]	2 [1,31 ; 3,08];	9,81 [3,94 ; 15,68];	0,002	0,1826
	>= 38 years	219	43	19.63	246	39	15.85	1,24 [0,84 ; 1,84]	1,3 [0,8 ; 2,09];	3,78 [-3,18 ; 10,75];	0,33	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	95	22.67	415	57	13.73	1,65 [1,22 ; 2,23]	1,84 [1,28 ; 2,64];	8,94 [3,74 ; 14,14];	0,001	0,2079
	>3.5	126	21	16.67	133	20	15.04	1,11 [0,63 ; 1,94]	1,13 [0,58 ; 2,2];	1,63 [-7,27 ; 10,53];	0,737	
Gender	Female	345	71	20.58	356	53	14.89	1,38 [1 ; 1,91]	1,48 [1 ; 2,19];	5,69 [0,05 ; 11,34];	0,06	0,3518
	Male	200	45	22.50	192	24	12.50	1,8 [1,14 ; 2,83]	2,03 [1,18 ; 3,49];	10 [2,56 ; 17,44];	0,011	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	58	22.48	251	33	13.15	1,71 [1,16 ; 2,53]	1,92 [1,2 ; 3,06];	9,33 [2,74 ; 15,92];	0,008	0,3783
	0	286	58	20.28	293	44	15.02	1,35 [0,95 ; 1,93]	1,44 [0,94 ; 2,22];	5,26 [-0,94 ; 11,46];	0,103	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	47	20.89	202	21	10.40	2,01 [1,25 ; 3,24]	2,28 [1,31 ; 3,96];	10,49 [3,72 ; 17,27];	0,003	0,4106
	>=3	84	23	27.38	98	21	21.43	1,28 [0,76 ; 2,14]	1,38 [0,7 ; 2,73];	5,95 [-6,57 ; 18,48];	0,388	
	2	236	46	19.49	248	35	14.11	1,38 [0,92 ; 2,06]	1,47 [0,91 ; 2,38];	5,38 [-1,28 ; 12,04];	0,116	
Race	Other	10	1	10.00	12	4	33.33	0,3 [0,04 ; 2,27]	0,22 [0,02 ; 2,42];	-23,33 [-55,85 ; 9,18];	0,323	0,0645
	White	535	115	21.50	536	73	13.62	1,58 [1,21 ; 2,06]	1,74 [1,26 ; 2,4];	7,88 [3,34 ; 12,41];	0,001	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	70	20.17	379	49	12.93	1,56 [1,12 ; 2,18]	1,7 [1,14 ; 2,54];	7,24 [1,84 ; 12,65];	0,009	0,7421
	Yes	198	46	23.23	169	28	16.57	1,4 [0,92 ; 2,14]	1,52 [0,9 ; 2,57];	6,66 [-1,46 ; 14,79];	0,119	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Region	Eastern Europe	492	106	21.54	495	67	13.54	1,59 [1,2 ; 2,1]	1,75 [1,25 ; 2,45];	8,01 [3,29 ; 12,73];	0,001	0,2857
	USA and Western Europe	53	10	18.87	53	10	18.87	1 [0,45 ; 2,2]	1 [0,38 ; 2,65];	0 [-14,9 ; 14,9];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Severe Treatment Emergent AE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-460: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwere unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	72	22.09	302	38	12.58	1.76 [1.22 ; 2.52]	1.97 [1.28 ; 3.02];	9.5 [3.65 ; 15.36];	0.002	0.1727
	>= 38 years	219	42	19.18	246	39	15.85	1.21 [0.81 ; 1.8]	1.26 [0.78 ; 2.03];	3.32 [-3.61 ; 10.25];	0.392	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	93	22.20	415	57	13.73	1.62 [1.2 ; 2.18]	1.79 [1.25 ; 2.57];	8.46 [3.28 ; 13.64];	0.002	0.2349
	>3.5	126	21	16.67	133	20	15.04	1.11 [0.63 ; 1.94]	1.13 [0.58 ; 2.2];	1.63 [-7.27 ; 10.53];	0.737	
Gender	Female	345	69	20.00	356	53	14.89	1.34 [0.97 ; 1.86]	1.43 [0.96 ; 2.12];	5.11 [-0.5 ; 10.72];	0.09	0.3005
	Male	200	45	22.50	192	24	12.50	1.8 [1.14 ; 2.83]	2.03 [1.18 ; 3.49];	10 [2.56 ; 17.44];	0.011	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	57	22.09	251	33	13.15	1.68 [1.14 ; 2.49]	1.87 [1.17 ; 3];	8.95 [2.38 ; 15.51];	0.01	0.3806
	0	286	57	19.93	293	44	15.02	1.33 [0.93 ; 1.9]	1.41 [0.91 ; 2.17];	4.91 [-1.26 ; 11.09];	0.126	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	46	20.44	202	21	10.40	1.97 [1.22 ; 3.18]	2.21 [1.27 ; 3.86];	10.05 [3.3 ; 16.79];	0.005	0.4112
	>=3	84	22	26.19	98	21	21.43	1.22 [0.73 ; 2.06]	1.3 [0.66 ; 2.58];	4.76 [-7.66 ; 17.19];	0.487	
	2	236	46	19.49	248	35	14.11	1.38 [0.92 ; 2.06]	1.47 [0.91 ; 2.38];	5.38 [-1.28 ; 12.04];	0.116	
Race	Other	10	1	10.00	12	4	33.33	0.3 [0.04 ; 2.27]	0.22 [0.02 ; 2.42];	-23.33 [-55.85 ; 9.18];	0.323	0.0677
	White	535	113	21.12	536	73	13.62	1.55 [1.19 ; 2.03]	1.7 [1.23 ; 2.34];	7.5 [2.99 ; 12.02];	0.001	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	70	20.17	379	49	12.93	1.56 [1.12 ; 2.18]	1.7 [1.14 ; 2.54];	7.24 [1.84 ; 12.65];	0.009	0.6183
	Yes	198	44	22.22	169	28	16.57	1.34 [0.88 ; 2.06]	1.44 [0.85 ; 2.43];	5.65 [-2.41 ; 13.71];	0.189	
Region	Eastern Europe	492	105	21.34	495	67	13.54	1.58 [1.19 ; 2.09]	1.73 [1.24 ; 2.43];	7.81 [3.1 ; 12.52];	0.001	0.2052

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	9	16.98	53	10	18.87	0.9 [0.4 ; 2.04]	0.88 [0.33 ; 2.38];	-1.89 [-16.49 ; 12.71];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m0 = Evt \sim Treat + SG$ and $m1 = Evt \sim Treat + SG + Treat*SG$;
 mo and m1 are logit models

Severe Treatment Emergent AE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-461: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	P-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	301	92.33	302	277	91.72	1,01 [0,96 ; 1,05]	1,09 [0,61 ; 1,94];	0,61 [-3,63 ; 4,85];	0,883	0,0418
	>= 38 years	219	176	80.37	246	220	89.43	0,9 [0,83 ; 0,97]	0,48 [0,29 ; 0,82];	-9,07 [-15,58 ; -2,55];	0,009	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	377	89.98	415	379	91.33	0,99 [0,94 ; 1,03]	0,85 [0,53 ; 1,36];	-1,35 [-5,3 ; 2,6];	0,553	0,1877
	>3.5	126	100	79.37	133	118	88.72	0,89 [0,8 ; 1]	0,49 [0,25 ; 0,97];	-9,36 [-18,24 ; -0,48];	0,042	
Gender	Female	345	314	91.01	356	325	91.29	1 [0,95 ; 1,04]	0,97 [0,57 ; 1,63];	-0,28 [-4,48 ; 3,93];	1	0,1103
	Male	200	163	81.50	192	172	89.58	0,91 [0,84 ; 0,99]	0,51 [0,29 ; 0,92];	-8,08 [-14,98 ; -1,18];	0,031	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	228	88.37	251	232	92.43	0,96 [0,9 ; 1,01]	0,62 [0,34 ; 1,14];	-4,06 [-9,16 ; 1,04];	0,134	0,6027
	0	286	249	87.06	293	263	89.76	0,97 [0,91 ; 1,03]	0,77 [0,46 ; 1,28];	-2,7 [-7,91 ; 2,52];	0,363	
	NA	1	0	0.00	4	2	50.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	186	82.67	202	182	90.10	0,92 [0,85 ; 0,99]	0,52 [0,29 ; 0,93];	-7,43 [-13,87 ; -1];	0,035	0,2811
	>=3	84	76	90.48	98	89	90.82	1 [0,91 ; 1,09]	0,96 [0,35 ; 2,61];	-0,34 [-8,83 ; 8,15];	1	
	2	236	215	91.10	248	226	91.13	1 [0,95 ; 1,06]	1 [0,53 ; 1,86];	-0,03 [-5,1 ; 5,04];	1	
Race	Other	10	10	100.00	12	12	100.00	1 [1 ; 1]	NaN [NaN ; NaN];	0 [0 ; 0];	1	0,9999
	White	535	467	87.29	536	485	90.49	0,96 [0,92 ; 1,01]	0,72 [0,49 ; 1,06];	-3,2 [-6,96 ; 0,56];	0,099	
Received approved disease modifying MS	No	347	300	86.46	379	338	89.18	0,97 [0,92 ; 1,02]	0,77 [0,5 ; 1,21];	-2,73 [-7,5 ; 2,04];	0,306	0,4055
	Yes	198	177	89.39	169	159	94.08	0,95 [0,89 ; 1,01]	0,53 [0,24 ; 1,16];	-4,69 [-10,26 ; 0,88];	0,132	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
drug prior to enrollment												
Region	Eastern Europe	492	425	86.38	495	445	89.90	0,96 [0,92 ; 1,01]	0,71 [0,48 ; 1,05];	-3,52 [-7,55 ; 0,51];	0,094	0,8147
	USA and Western Europe	53	52	98.11	53	52	98.11	1 [0,95 ; 1,05]	1 [0,06 ; 16,42];	0 [-5,18 ; 5,18];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Non-severe Treatment Emergent AE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-462: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	P-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	40	12.27	302	17	5.63	2,18 [1,26 ; 3,76]	2,34 [1,3 ; 4,23];	6,64 [2,23 ; 11,05];	0,005	0,033
	>= 38 years	219	19	8.68	246	23	9.35	0,93 [0,52 ; 1,66]	0,92 [0,49 ; 1,74];	-0,67 [-5,88 ; 4,54];	0,872	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	47	11.22	415	27	6.51	1,72 [1,1 ; 2,71]	1,82 [1,11 ; 2,98];	4,71 [0,87 ; 8,55];	0,02	0,2024
	>3.5	126	12	9.52	133	13	9.77	0,97 [0,46 ; 2,05]	0,97 [0,43 ; 2,22];	-0,25 [-7,44 ; 6,94];	1	
Gender	Female	345	42	12.17	356	23	6.46	1,88 [1,16 ; 3,06]	2,01 [1,18 ; 3,42];	5,71 [1,42 ; 10,01];	0,009	0,099
	Male	200	17	8.50	192	17	8.85	0,96 [0,5 ; 1,83]	0,96 [0,47 ; 1,93];	-0,35 [-5,93 ; 5,22];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	31	12.02	251	21	8.37	1,44 [0,85 ; 2,43]	1,5 [0,83 ; 2,68];	3,65 [-1,59 ; 8,89];	0,19	0,9159
	0	286	28	9.79	293	19	6.48	1,51 [0,86 ; 2,64]	1,57 [0,85 ; 2,87];	3,31 [-1,15 ; 7,76];	0,171	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	23	10.22	202	15	7.43	1,38 [0,74 ; 2,56]	1,42 [0,72 ; 2,8];	2,8 [-2,56 ; 8,16];	0,395	0,8714
	>=3	84	13	15.48	98	11	11.22	1,38 [0,65 ; 2,91]	1,45 [0,61 ; 3,43];	4,25 [-5,69 ; 14,2];	0,511	
	2	236	23	9.75	248	14	5.65	1,73 [0,91 ; 3,27]	1,8 [0,91 ; 3,6];	4,1 [-0,65 ; 8,85];	0,123	
Race	Other	10	1	10.00	12	1	8.33	1,2 [0,09 ; 16,84]	1,22 [0,07 ; 22,4];	1,67 [-22,63 ; 25,96];	1	0,8744
	White	535	58	10.84	536	39	7.28	1,49 [1,01 ; 2,2]	1,55 [1,01 ; 2,37];	3,57 [0,13 ; 7];	0,044	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	36	10.37	379	24	6.33	1,64 [1 ; 2,69]	1,71 [1 ; 2,93];	4,04 [0 ; 8,08];	0,058	0,4831
	Yes	198	23	11.62	169	16	9.47	1,23 [0,67 ; 2,24]	1,26 [0,64 ; 2,47];	2,15 [-4,13 ; 8,43];	0,611	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Region	Eastern Europe	492	48	9.76	495	38	7.68	1,27 [0,85 ; 1,91]	1,3 [0,83 ; 2,03];	2,08 [-1,44 ; 5,6];	0,261	0,0264
	USA and Western Europe	53	11	20.75	53	2	3.77	5,5 [1,28 ; 23,63]	6,68 [1,4 ; 31,81];	16,98 [4,92 ; 29,04];	0,015	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Serious Treatment Emergent AE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-463: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	38	11.66	302	16	5.30	2.2 [1.25 ; 3.86]	2.36 [1.29 ; 4.33];	6.36 [2.06 ; 10.66];	0.006	0.0339
	>= 38 years	219	19	8.68	246	23	9.35	0.93 [0.52 ; 1.66]	0.92 [0.49 ; 1.74];	-0.67 [-5.88 ; 4.54];	0.872	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	45	10.74	415	27	6.51	1.65 [1.04 ; 2.61]	1.73 [1.05 ; 2.84];	4.23 [0.44 ; 8.03];	0.036	0.3276
	>3.5	126	12	9.52	133	12	9.02	1.06 [0.49 ; 2.26]	1.06 [0.46 ; 2.46];	0.5 [-6.57 ; 7.57];	1	
Gender	Female	345	40	11.59	356	23	6.46	1.79 [1.1 ; 2.93]	1.9 [1.11 ; 3.24];	5.13 [0.9 ; 9.37];	0.024	0.1735
	Male	200	17	8.50	192	16	8.33	1.02 [0.53 ; 1.96]	1.02 [0.5 ; 2.09];	0.17 [-5.33 ; 5.66];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	29	11.24	251	20	7.97	1.41 [0.82 ; 2.43]	1.46 [0.8 ; 2.66];	3.27 [-1.83 ; 8.38];	0.231	0.8763
	0	286	28	9.79	293	19	6.48	1.51 [0.86 ; 2.64]	1.57 [0.85 ; 2.87];	3.31 [-1.15 ; 7.76];	0.171	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	21	9.33	202	15	7.43	1.26 [0.67 ; 2.37]	1.28 [0.64 ; 2.56];	1.91 [-3.34 ; 7.15];	0.492	0.6958
	>=3	84	13	15.48	98	11	11.22	1.38 [0.65 ; 2.91]	1.45 [0.61 ; 3.43];	4.25 [-5.69 ; 14.2];	0.511	
	2	236	23	9.75	248	13	5.24	1.86 [0.96 ; 3.58]	1.95 [0.96 ; 3.95];	4.5 [-0.19 ; 9.2];	0.082	
Race	Other	10	1	10.00	12	1	8.33	1.2 [0.09 ; 16.84]	1.22 [0.07 ; 22.4];	1.67 [-22.63 ; 25.96];	1	0.8803
	White	535	56	10.47	536	38	7.09	1.48 [1 ; 2.19]	1.53 [1 ; 2.36];	3.38 [-0.01 ; 6.76];	0.053	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	35	10.09	379	24	6.33	1.59 [0.97 ; 2.62]	1.66 [0.97 ; 2.85];	3.75 [-0.25 ; 7.76];	0.077	0.5669
	Yes	198	22	11.11	169	15	8.88	1.25 [0.67 ; 2.33]	1.28 [0.64 ; 2.56];	2.24 [-3.89 ; 8.36];	0.493	
Region	Eastern Europe	492	47	9.55	495	37	7.47	1.28 [0.85 ; 1.93]	1.31 [0.83 ; 2.05];	2.08 [-1.4 ; 5.56];	0.256	0.0443

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	10	18.87	53	2	3.77	5 [1.15 ; 21.74]	5.93 [1.23 ; 28.55];	15.09 [3.38 ; 26.81];	0.028	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Serious Treatment Emergent AE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-464: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Gesamtraten)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	P-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	14	4.29	302	2	0.66	6,48 [1,49 ; 28,3]	6,73 [1,52 ; 29,87];	3,63 [1,25 ; 6,02];	0,004	0,8176
	>= 38 years	219	9	4.11	246	2	0.81	5,05 [1,1 ; 23,14]	5,23 [1,12 ; 24,47];	3,3 [0,44 ; 6,16];	0,029	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	17	4.06	415	3	0.72	5,61 [1,66 ; 19,01]	5,81 [1,69 ; 19,97];	3,33 [1,28 ; 5,39];	0,002	0,9184
	>3.5	126	6	4.76	133	1	0.75	6,33 [0,77 ; 51,87]	6,6 [0,78 ; 55,62];	4,01 [0,01 ; 8,01];	0,06	
Gender	Female	345	15	4.35	356	3	0.84	5,16 [1,51 ; 17,66]	5,35 [1,53 ; 18,64];	3,51 [1,15 ; 5,86];	0,004	0,7433
	Male	200	8	4.00	192	1	0.52	7,68 [0,97 ; 60,83]	7,96 [0,99 ; 64,24];	3,48 [0,58 ; 6,38];	0,037	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	8	3.10	251	2	0.80	3,89 [0,83 ; 18,15]	3,98 [0,84 ; 18,95];	2,3 [-0,08 ; 4,69];	0,106	0,5238
	0	286	15	5.24	293	2	0.68	7,68 [1,77 ; 33,3]	8,05 [1,82 ; 35,54];	4,56 [1,81 ; 7,31];	0,001	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	9	4.00	202	2	0.99	4,04 [0,88 ; 18,48]	4,17 [0,89 ; 19,52];	3,01 [0,11 ; 5,91];	0,066	0,7358
	>=3	84	4	4.76	98	1	1.02	4,67 [0,53 ; 40,95]	4,85 [0,53 ; 44,26];	3,74 [-1,23 ; 8,71];	0,183	
	2	236	10	4.24	248	1	0.40	10,51 [1,36 ; 81,46]	10,93 [1,39 ; 86,05];	3,83 [1,15 ; 6,52];	0,005	
Race	Other	10	1	10.00	12	0	0.00	3,55 [0,16 ; 78,56]	3,95 [0,14 ; 108,09];	9,79 [-13,03 ; 32,61];	0,478	0,5253
	White	535	22	4.11	536	4	0.75	5,51 [1,91 ; 15,88]	5,7 [1,95 ; 16,67];	3,37 [1,53 ; 5,2];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	14	4.03	379	2	0.53	7,65 [1,75 ; 33,4]	7,92 [1,79 ; 35,13];	3,51 [1,31 ; 5,7];	0,002	0,531
	Yes	198	9	4.55	169	2	1.18	3,84 [0,84 ; 17,53]	3,98 [0,85 ; 18,66];	3,36 [0,03 ; 6,69];	0,071	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Region	Eastern Europe	492	18	3.66	495	3	0.61	6,04 [1,79 ; 20,36]	6,23 [1,82 ; 21,28];	3,05 [1,26 ; 4,85];	0,001	0,9137
	USA and Western Europe	53	5	9.43	53	1	1.89	5 [0,6 ; 41,37]	5,42 [0,61 ; 48,04];	7,55 [-1,13 ; 16,23];	0,205	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

Treatment Emergent AE leading to permanent study drug interruption

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-465: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	P-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	96	29.45	302	58	19.21	1.53 [1.15 ; 2.04]	1.76 [1.21 ; 2.55];	10.24 [3.59 ; 16.89];	0.003	0.9826
	>= 38 years	219	44	20.09	246	31	12.60	1.59 [1.05 ; 2.43]	1.74 [1.06 ; 2.88];	7.49 [0.75 ; 14.22];	0.032	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	110	26.25	415	72	17.35	1.51 [1.16 ; 1.97]	1.7 [1.21 ; 2.37];	8.9 [3.33 ; 14.47];	0.002	0.5393
	>3.5	126	30	23.81	133	17	12.78	1.86 [1.08 ; 3.21]	2.13 [1.11 ; 4.1];	11.03 [1.67 ; 20.38];	0.024	
Gender	Female	345	92	26.67	356	64	17.98	1.48 [1.12 ; 1.97]	1.66 [1.16 ; 2.38];	8.69 [2.55 ; 14.83];	0.006	0.4619
	Male	200	48	24.00	192	25	13.02	1.84 [1.19 ; 2.86]	2.11 [1.24 ; 3.59];	10.98 [3.38 ; 18.57];	0.006	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	64	24.81	251	44	17.53	1.42 [1 ; 1.99]	1.55 [1.01 ; 2.39];	7.28 [0.21 ; 14.34];	0.051	0.3631
	0	286	76	26.57	293	44	15.02	1.77 [1.27 ; 2.47]	2.05 [1.35 ; 3.1];	11.56 [5 ; 18.11];	0.001	
	NA	1	0	0.00	4	1	25.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	51	22.67	202	32	15.84	1.43 [0.96 ; 2.13]	1.56 [0.95 ; 2.54];	6.83 [-0.61 ; 14.26];	0.087	0.4246
	>=3	84	34	40.48	98	20	20.41	1.98 [1.24 ; 3.17]	2.65 [1.38 ; 5.11];	20.07 [6.88 ; 33.25];	0.004	
	2	236	55	23.31	248	37	14.92	1.56 [1.07 ; 2.28]	1.73 [1.09 ; 2.75];	8.39 [1.4 ; 15.37];	0.021	
Race	Other	10	1	10.00	12	1	8.33	1.2 [0.09 ; 16.84]	1.22 [0.07 ; 22.4];	1.67 [-22.63 ; 25.96];	1	0.7994
	White	535	139	25.98	536	88	16.42	1.58 [1.25 ; 2.01]	1.79 [1.32 ; 2.41];	9.56 [4.7 ; 14.43];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	82	23.63	379	55	14.51	1.63 [1.2 ; 2.22]	1.82 [1.25 ; 2.66];	9.12 [3.41 ; 14.82];	0.002	0.7436
	Yes	198	58	29.29	169	34	20.12	1.46 [1.01 ; 2.11]	1.64 [1.01 ; 2.67];	9.17 [0.42 ; 17.93];	0.053	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Region	Eastern Europe	492	135	27.44	495	84	16.97	1.62 [1.27 ; 2.06]	1.85 [1.36 ; 2.52];	10.47 [5.32 ; 15.62];	0	0.3699
	USA and Western Europe	53	5	9.43	53	5	9.43	1 [0.31 ; 3.25]	1 [0.27 ; 3.68];	0 [-11.13 ; 11.13];	1	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

ANY - Cytopenias

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-466: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	42	12.88	302	6	1.99	6.48 [2.8 ; 15.04]	7.3 [3.05 ; 17.43];	10.9 [6.93 ; 14.86];	0	0.3768
	>= 38 years	219	24	10.96	246	7	2.85	3.85 [1.69 ; 8.76]	4.2 [1.77 ; 9.96];	8.11 [3.48 ; 12.74];	0.001	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	54	12.89	415	10	2.41	5.35 [2.76 ; 10.36]	5.99 [3.01 ; 11.94];	10.48 [6.95 ; 14.01];	0	0.7187
	>3.5	126	12	9.52	133	3	2.26	4.22 [1.22 ; 14.61]	4.56 [1.26 ; 16.57];	7.27 [1.56 ; 12.98];	0.015	
Gender	Female	345	43	12.46	356	13	3.65	3.41 [1.87 ; 6.23]	3.76 [1.98 ; 7.12];	8.81 [4.82 ; 12.81];	0	0.0022
	Male	200	23	11.50	192	0	0.00	45.13 [2.76 ; 737.82]	50.97 [3.07 ; 845.42];	11.43 [6.93 ; 15.93];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	29	11.24	251	5	1.99	5.64 [2.22 ; 14.34]	6.23 [2.37 ; 16.37];	9.25 [5.02 ; 13.47];	0	0.7965
	0	286	37	12.94	293	8	2.73	4.74 [2.25 ; 10]	5.29 [2.42 ; 11.58];	10.21 [5.89 ; 14.52];	0	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	26	11.56	202	5	2.48	4.67 [1.83 ; 11.93]	5.15 [1.94 ; 13.68];	9.08 [4.39 ; 13.77];	0	0.9614
	>=3	84	14	16.67	98	3	3.06	5.44 [1.62 ; 18.3]	6.33 [1.75 ; 22.88];	13.61 [4.94 ; 22.27];	0.002	
	2	236	26	11.02	248	5	2.02	5.46 [2.13 ; 13.99]	6.02 [2.27 ; 15.95];	9 [4.64 ; 13.36];	0	
Race	Other	10	0	0.00	12	1	8.33	0.39 [0.02 ; 8.73]	0.37 [0.01 ; 9.98];	-6.99 [-28.28 ; 14.29];	0.493	0.0589
	White	535	66	12.34	536	12	2.24	5.51 [3.01 ; 10.07]	6.14 [3.28 ; 11.51];	10.1 [7.04 ; 13.15];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	41	11.82	379	8	2.11	5.6 [2.66 ; 11.77]	6.21 [2.87 ; 13.45];	9.7 [6.01 ; 13.4];	0	0.6736
	Yes	198	25	12.63	169	5	2.96	4.27 [1.67 ; 10.9]	4.74 [1.77 ; 12.68];	9.67 [4.38 ; 14.95];	0.001	
Region	Eastern Europe	492	63	12.80	495	12	2.42	5.28 [2.89 ; 9.67]	5.91 [3.15 ; 11.11];	10.38 [7.13 ; 13.63];	0	0.6159

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	3	5.66	53	1	1.89	3 [0.32 ; 27.93]	3.12 [0.31 ; 31];	3.77 [-3.45 ; 10.99];	0.618	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SEVERE - Cytopenias

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-467: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	63	19.33	302	54	17.88	1.08 [0.78 ; 1.5]	1.1 [0.74 ; 1.65];	1.44 [-4.64 ; 7.53];	0.682	0.7965
	>= 38 years	219	25	11.42	246	28	11.38	1 [0.6 ; 1.67]	1 [0.57 ; 1.78];	0.03 [-5.75 ; 5.82];	1	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	67	15.99	415	65	15.66	1.02 [0.75 ; 1.4]	1.02 [0.71 ; 1.49];	0.33 [-4.63 ; 5.28];	0.925	0.4742
	>3.5	126	21	16.67	133	17	12.78	1.3 [0.72 ; 2.36]	1.36 [0.68 ; 2.73];	3.88 [-4.75 ; 12.52];	0.387	
Gender	Female	345	58	16.81	356	57	16.01	1.05 [0.75 ; 1.47]	1.06 [0.71 ; 1.58];	0.8 [-4.68 ; 6.29];	0.838	0.7655
	Male	200	30	15.00	192	25	13.02	1.15 [0.7 ; 1.89]	1.18 [0.67 ; 2.09];	1.98 [-4.89 ; 8.85];	0.663	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	38	14.73	251	41	16.33	0.9 [0.6 ; 1.35]	0.88 [0.55 ; 1.43];	-1.61 [-7.9 ; 4.69];	0.627	0.2166
	0	286	50	17.48	293	40	13.65	1.28 [0.87 ; 1.88]	1.34 [0.85 ; 2.11];	3.83 [-2.07 ; 9.73];	0.209	
	NA	1	0	0.00	4	1	25.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	30	13.33	202	29	14.36	0.93 [0.58 ; 1.49]	0.92 [0.53 ; 1.59];	-1.02 [-7.59 ; 5.54];	0.78	0.6848
	>=3	84	20	23.81	98	19	19.39	1.23 [0.7 ; 2.14]	1.3 [0.64 ; 2.64];	4.42 [-7.59 ; 16.43];	0.476	
	2	236	38	16.10	248	34	13.71	1.17 [0.77 ; 1.8]	1.21 [0.73 ; 1.99];	2.39 [-3.96 ; 8.74];	0.523	
Race	Other	10	1	10.00	12	1	8.33	1.2 [0.09 ; 16.84]	1.22 [0.07 ; 22.4];	1.67 [-22.63 ; 25.96];	1	0.9393
	White	535	87	16.26	536	81	15.11	1.08 [0.81 ; 1.42]	1.09 [0.78 ; 1.52];	1.15 [-3.21 ; 5.51];	0.615	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	51	14.70	379	50	13.19	1.11 [0.78 ; 1.6]	1.13 [0.74 ; 1.73];	1.5 [-3.54 ; 6.55];	0.592	0.6798
	Yes	198	37	18.69	169	32	18.93	0.99 [0.64 ; 1.51]	0.98 [0.58 ; 1.66];	-0.25 [-8.27 ; 7.78];	1	
Region	Eastern Europe	492	86	17.48	495	77	15.56	1.12 [0.85 ; 1.49]	1.15 [0.82 ; 1.61];	1.92 [-2.71 ; 6.56];	0.441	0.1814

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	2	3.77	53	5	9.43	0.4 [0.08 ; 1.97]	0.38 [0.07 ; 2.03];	-5.66 [-15.05 ; 3.73];	0.437	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

NON SEVERE - Cytopenias

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-468: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Zytopenien (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Nicht durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-469: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	29	8.90	302	27	8.94	1 [0.6 ; 1.64]	0.99 [0.57 ; 1.72];	-0.04 [-4.51 ; 4.42];	1	0.7681
	>= 38 years	219	18	8.22	246	18	7.32	1.12 [0.6 ; 2.1]	1.13 [0.57 ; 2.24];	0.9 [-3.98 ; 5.78];	0.731	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	36	8.59	415	34	8.19	1.05 [0.67 ; 1.64]	1.05 [0.65 ; 1.72];	0.4 [-3.36 ; 4.16];	0.901	0.9888
	>3.5	126	11	8.73	133	11	8.27	1.06 [0.47 ; 2.35]	1.06 [0.44 ; 2.54];	0.46 [-6.34 ; 7.26];	1	
Gender	Female	345	27	7.83	356	26	7.30	1.07 [0.64 ; 1.8]	1.08 [0.62 ; 1.89];	0.52 [-3.39 ; 4.44];	0.887	0.8865
	Male	200	20	10.00	192	19	9.90	1.01 [0.56 ; 1.83]	1.01 [0.52 ; 1.96];	0.1 [-5.82 ; 6.03];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	26	10.08	251	26	10.36	0.97 [0.58 ; 1.63]	0.97 [0.55 ; 1.72];	-0.28 [-5.54 ; 4.98];	1	0.7089
	0	286	21	7.34	293	19	6.48	1.13 [0.62 ; 2.06]	1.14 [0.6 ; 2.17];	0.86 [-3.28 ; 4.99];	0.744	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	21	9.33	202	14	6.93	1.35 [0.7 ; 2.58]	1.38 [0.68 ; 2.8];	2.4 [-2.77 ; 7.57];	0.384	0.5799
	>=3	84	8	9.52	98	12	12.24	0.78 [0.33 ; 1.81]	0.75 [0.29 ; 1.94];	-2.72 [-11.75 ; 6.31];	0.639	
	2	236	18	7.63	248	19	7.66	1 [0.54 ; 1.85]	1 [0.51 ; 1.95];	-0.03 [-4.77 ; 4.7];	1	
Race	Other	10	0	0.00	12	0	0.00	1.18 [0.03 ; 54.81]	1.19 [0.02 ; 65.32];	0.7 [-15.45 ; 16.85];	1	1
	White	535	47	8.79	536	45	8.40	1.05 [0.71 ; 1.55]	1.05 [0.69 ; 1.61];	0.39 [-2.97 ; 3.75];	0.828	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	30	8.65	379	29	7.65	1.13 [0.69 ; 1.84]	1.14 [0.67 ; 1.95];	0.99 [-2.99 ; 4.98];	0.684	0.5977
	Yes	198	17	8.59	169	16	9.47	0.91 [0.47 ; 1.74]	0.9 [0.44 ; 1.84];	-0.88 [-6.77 ; 5.01];	0.855	
Region	Eastern Europe	492	43	8.74	495	44	8.89	0.98 [0.66 ; 1.47]	0.98 [0.63 ; 1.52];	-0.15 [-3.69 ; 3.39];	1	0.1613

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	4	7.55	53	1	1.89	4 [0.46 ; 34.61]	4.24 [0.46 ; 39.31];	5.66 [-2.34 ; 13.66];	0.363	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

ANY - Hepatic Dysfunction

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-470: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	5	1.53	302	11	3.64	0.42 [0.15 ; 1.2]	0.41 [0.14 ; 1.2];	-2.11 [-4.61 ; 0.39];	0.128	0.0876
	>= 38 years	219	7	3.20	246	5	2.03	1.57 [0.51 ; 4.88]	1.59 [0.5 ; 5.09];	1.16 [-1.76 ; 4.09];	0.561	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	9	2.15	415	12	2.89	0.74 [0.32 ; 1.74]	0.74 [0.31 ; 1.77];	-0.74 [-2.87 ; 1.38];	0.516	0.9422
	>3.5	126	3	2.38	133	4	3.01	0.79 [0.18 ; 3.47]	0.79 [0.17 ; 3.59];	-0.63 [-4.57 ; 3.31];	1	
Gender	Female	345	6	1.74	356	10	2.81	0.62 [0.23 ; 1.69]	0.61 [0.22 ; 1.7];	-1.07 [-3.27 ; 1.13];	0.45	0.5671
	Male	200	6	3.00	192	6	3.12	0.96 [0.32 ; 2.93]	0.96 [0.3 ; 3.03];	-0.13 [-3.54 ; 3.29];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	6	2.33	251	11	4.38	0.53 [0.2 ; 1.41]	0.52 [0.19 ; 1.43];	-2.06 [-5.19 ; 1.07];	0.224	0.2757
	0	286	6	2.10	293	5	1.71	1.23 [0.38 ; 3.98]	1.23 [0.37 ; 4.09];	0.39 [-1.84 ; 2.62];	0.77	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	4	1.78	202	3	1.49	1.2 [0.27 ; 5.28]	1.2 [0.27 ; 5.43];	0.29 [-2.11 ; 2.69];	1	0.364
	>=3	84	1	1.19	98	5	5.10	0.23 [0.03 ; 1.96]	0.22 [0.03 ; 1.96];	-3.91 [-8.85 ; 1.02];	0.219	
	2	236	7	2.97	248	8	3.23	0.92 [0.34 ; 2.5]	0.92 [0.33 ; 2.57];	-0.26 [-3.35 ; 2.83];	1	
Race	Other	10	0	0.00	12	0	0.00	1.18 [0.03 ; 54.81]	1.19 [0.02 ; 65.32];	0.7 [-15.45 ; 16.85];	1	1
	White	535	12	2.24	536	16	2.99	0.75 [0.36 ; 1.57]	0.75 [0.35 ; 1.59];	-0.74 [-2.65 ; 1.17];	0.566	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	7	2.02	379	9	2.37	0.85 [0.32 ; 2.26]	0.85 [0.31 ; 2.3];	-0.36 [-2.49 ; 1.77];	0.805	0.6595
	Yes	198	5	2.53	169	7	4.14	0.61 [0.2 ; 1.89]	0.6 [0.19 ; 1.92];	-1.62 [-5.33 ; 2.1];	0.398	
Region	Eastern Europe	492	12	2.44	495	15	3.03	0.8 [0.38 ; 1.7]	0.8 [0.37 ; 1.73];	-0.59 [-2.63 ; 1.44];	0.697	0.2824

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	0	0.00	53	1	1.89	0.33 [0.01 ; 8]	0.33 [0.01 ; 8.21];	-1.85 [-6.93 ; 3.22];	0.495	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SEVERE - Hepatic Dysfunction

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-471: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	26	7.98	302	26	8.61	0.93 [0.55 ; 1.56]	0.92 [0.52 ; 1.62];	-0.63 [-4.95 ; 3.69];	0.774	0.7465
	>= 38 years	219	17	7.76	246	18	7.32	1.06 [0.56 ; 2.01]	1.07 [0.54 ; 2.12];	0.45 [-4.37 ; 5.26];	0.862	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	34	8.11	415	33	7.95	1.02 [0.64 ; 1.62]	1.02 [0.62 ; 1.68];	0.16 [-3.53 ; 3.85];	1	0.7339
	>3.5	126	9	7.14	133	11	8.27	0.86 [0.37 ; 2.01]	0.85 [0.34 ; 2.13];	-1.13 [-7.62 ; 5.36];	0.818	
Gender	Female	345	25	7.25	356	25	7.02	1.03 [0.6 ; 1.76]	1.03 [0.58 ; 1.84];	0.22 [-3.59 ; 4.04];	1	0.7599
	Male	200	18	9.00	192	19	9.90	0.91 [0.49 ; 1.68]	0.9 [0.46 ; 1.77];	-0.9 [-6.69 ; 4.9];	0.863	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	24	9.30	251	25	9.96	0.93 [0.55 ; 1.59]	0.93 [0.51 ; 1.67];	-0.66 [-5.78 ; 4.47];	0.881	0.8218
	0	286	19	6.64	293	19	6.48	1.02 [0.55 ; 1.89]	1.03 [0.53 ; 1.98];	0.16 [-3.88 ; 4.19];	1	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	18	8.00	202	14	6.93	1.15 [0.59 ; 2.26]	1.17 [0.57 ; 2.41];	1.07 [-3.91 ; 6.05];	0.716	0.7709
	>=3	84	8	9.52	98	12	12.24	0.78 [0.33 ; 1.81]	0.75 [0.29 ; 1.94];	-2.72 [-11.75 ; 6.31];	0.639	
	2	236	17	7.20	248	18	7.26	0.99 [0.52 ; 1.88]	0.99 [0.5 ; 1.97];	-0.05 [-4.67 ; 4.56];	1	
Race	Other	10	0	0.00	12	0	0.00	1.18 [0.03 ; 54.81]	1.19 [0.02 ; 65.32];	0.7 [-15.45 ; 16.85];	1	1
	White	535	43	8.04	536	44	8.21	0.98 [0.65 ; 1.46]	0.98 [0.63 ; 1.52];	-0.17 [-3.44 ; 3.1];	1	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	28	8.07	379	28	7.39	1.09 [0.66 ; 1.81]	1.1 [0.64 ; 1.9];	0.68 [-3.21 ; 4.57];	0.781	0.4681
	Yes	198	15	7.58	169	16	9.47	0.8 [0.41 ; 1.57]	0.78 [0.38 ; 1.64];	-1.89 [-7.64 ; 3.86];	0.574	
Region	Eastern Europe	492	39	7.93	495	43	8.69	0.91 [0.6 ; 1.38]	0.9 [0.58 ; 1.42];	-0.76 [-4.2 ; 2.68];	0.73	0.1383

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	4	7.55	53	1	1.89	4 [0.46 ; 34.61]	4.24 [0.46 ; 39.31];	5.66 [-2.34 ; 13.66];	0.363	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

NON SEVERE - Hepatic Dysfunction

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-472: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hepatische Dysfunktion (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-473: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-474: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-475: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-476: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Hypogammaglobulinämie (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-477: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	184	56.44	302	44	14.57	3.87 [2.9 ; 5.17]	7.6 [5.16 ; 11.19];	41.87 [35.18 ; 48.57];	0	0.0842
	>= 38 years	219	79	36.07	246	28	11.38	3.17 [2.14 ; 4.68]	4.39 [2.72 ; 7.1];	24.69 [17.19 ; 32.19];	0	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	217	51.79	415	53	12.77	4.06 [3.1 ; 5.3]	7.34 [5.19 ; 10.37];	39.02 [33.26 ; 44.78];	0	0.0376
	>3.5	126	46	36.51	133	19	14.29	2.56 [1.59 ; 4.11]	3.45 [1.88 ; 6.33];	22.22 [11.92 ; 32.52];	0	
Gender	Female	345	173	50.14	356	54	15.17	3.31 [2.53 ; 4.32]	5.63 [3.93 ; 8.05];	34.98 [28.52 ; 41.44];	0	0.3096
	Male	200	90	45.00	192	18	9.38	4.8 [3.01 ; 7.65]	7.91 [4.52 ; 13.84];	35.62 [27.59 ; 43.66];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	132	51.16	251	30	11.95	4.28 [3 ; 6.11]	7.72 [4.91 ; 12.14];	39.21 [31.91 ; 46.51];	0	0.1681
	0	286	131	45.80	293	42	14.33	3.2 [2.35 ; 4.34]	5.05 [3.38 ; 7.54];	31.47 [24.44 ; 38.5];	0	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	96	42.67	202	25	12.38	3.45 [2.32 ; 5.13]	5.27 [3.21 ; 8.64];	30.29 [22.39 ; 38.19];	0	0.5882
	>=3	84	50	59.52	98	15	15.31	3.89 [2.36 ; 6.4]	8.14 [4.03 ; 16.41];	44.22 [31.53 ; 56.91];	0	
	2	236	117	49.58	248	32	12.90	3.84 [2.71 ; 5.44]	6.64 [4.23 ; 10.41];	36.67 [29.05 ; 44.3];	0	
Race	Other	10	6	60.00	12	0	0.00	15.36 [0.97 ; 243.25]	36.11 [1.67 ; 779.17];	55.24 [24.37 ; 86.12];	0.003	0.0471
	White	535	257	48.04	536	72	13.43	3.58 [2.83 ; 4.51]	5.96 [4.41 ; 8.05];	34.6 [29.48 ; 39.73];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	153	44.09	379	51	13.46	3.28 [2.47 ; 4.34]	5.07 [3.53 ; 7.29];	30.64 [24.38 ; 36.89];	0	0.0905
	Yes	198	110	55.56	169	21	12.43	4.47 [2.94 ; 6.8]	8.81 [5.15 ; 15.06];	43.13 [34.61 ; 51.65];	0	
Region	Eastern Europe	492	231	46.95	495	63	12.73	3.69 [2.88 ; 4.73]	6.07 [4.42 ; 8.34];	34.22 [28.93 ; 39.52];	0	0.6727

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	32	60.38	53	9	16.98	3.56 [1.89 ; 6.7]	7.45 [3.02 ; 18.4];	43.4 [26.8 ; 60];	0	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

ANY - Infusion Related Reaction

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-478: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Nicht durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-479: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	184	56.44	302	44	14.57	3.87 [2.9 ; 5.17]	7.6 [5.16 ; 11.19];	41.87 [35.18 ; 48.57];	0	0.0842
	>= 38 years	219	79	36.07	246	28	11.38	3.17 [2.14 ; 4.68]	4.39 [2.72 ; 7.1];	24.69 [17.19 ; 32.19];	0	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	217	51.79	415	53	12.77	4.06 [3.1 ; 5.3]	7.34 [5.19 ; 10.37];	39.02 [33.26 ; 44.78];	0	0.0376
	>3.5	126	46	36.51	133	19	14.29	2.56 [1.59 ; 4.11]	3.45 [1.88 ; 6.33];	22.22 [11.92 ; 32.52];	0	
Gender	Female	345	173	50.14	356	54	15.17	3.31 [2.53 ; 4.32]	5.63 [3.93 ; 8.05];	34.98 [28.52 ; 41.44];	0	0.3096
	Male	200	90	45.00	192	18	9.38	4.8 [3.01 ; 7.65]	7.91 [4.52 ; 13.84];	35.62 [27.59 ; 43.66];	0	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	132	51.16	251	30	11.95	4.28 [3 ; 6.11]	7.72 [4.91 ; 12.14];	39.21 [31.91 ; 46.51];	0	0.1681
	0	286	131	45.80	293	42	14.33	3.2 [2.35 ; 4.34]	5.05 [3.38 ; 7.54];	31.47 [24.44 ; 38.5];	0	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	96	42.67	202	25	12.38	3.45 [2.32 ; 5.13]	5.27 [3.21 ; 8.64];	30.29 [22.39 ; 38.19];	0	0.5882
	>=3	84	50	59.52	98	15	15.31	3.89 [2.36 ; 6.4]	8.14 [4.03 ; 16.41];	44.22 [31.53 ; 56.91];	0	
	2	236	117	49.58	248	32	12.90	3.84 [2.71 ; 5.44]	6.64 [4.23 ; 10.41];	36.67 [29.05 ; 44.3];	0	
Race	Other	10	6	60.00	12	0	0.00	15.36 [0.97 ; 243.25]	36.11 [1.67 ; 779.17];	55.24 [24.37 ; 86.12];	0.003	0.0471
	White	535	257	48.04	536	72	13.43	3.58 [2.83 ; 4.51]	5.96 [4.41 ; 8.05];	34.6 [29.48 ; 39.73];	0	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	153	44.09	379	51	13.46	3.28 [2.47 ; 4.34]	5.07 [3.53 ; 7.29];	30.64 [24.38 ; 36.89];	0	0.0905
	Yes	198	110	55.56	169	21	12.43	4.47 [2.94 ; 6.8]	8.81 [5.15 ; 15.06];	43.13 [34.61 ; 51.65];	0	
Region	Eastern Europe	492	231	46.95	495	63	12.73	3.69 [2.88 ; 4.73]	6.07 [4.42 ; 8.34];	34.22 [28.93 ; 39.52];	0	0.6727

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	32	60.38	53	9	16.98	3.56 [1.89 ; 6.7]	7.45 [3.02 ; 18.4];	43.4 [26.8 ; 60];	0	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

NON SEVERE - Infusion Related Reaction

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-480: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Infusionsbedingte Reaktionen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-481: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-482: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-483: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Tabelle 4-484: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Maligne Erkrankungen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)
Nicht durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-485: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (gesamt)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	22	6.75	302	7	2.32	2.91 [1.26 ; 6.72]	3.05 [1.28 ; 7.25];	4.43 [1.22 ; 7.64];	0.012	0.0212
	>= 38 years	219	5	2.28	246	9	3.66	0.62 [0.21 ; 1.83]	0.62 [0.2 ; 1.86];	-1.38 [-4.44 ; 1.69];	0.428	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	21	5.01	415	10	2.41	2.08 [0.99 ; 4.36]	2.14 [0.99 ; 4.6];	2.6 [0.04 ; 5.16];	0.066	0.3213
	>3.5	126	6	4.76	133	6	4.51	1.06 [0.35 ; 3.19]	1.06 [0.33 ; 3.37];	0.25 [-4.87 ; 5.38];	1	
Gender	Female	345	20	5.80	356	12	3.37	1.72 [0.85 ; 3.46]	1.76 [0.85 ; 3.67];	2.43 [-0.67 ; 5.52];	0.148	0.9629
	Male	200	7	3.50	192	4	2.08	1.68 [0.5 ; 5.65]	1.7 [0.49 ; 5.92];	1.42 [-1.83 ; 4.67];	0.544	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	15	5.81	251	6	2.39	2.43 [0.96 ; 6.17]	2.52 [0.96 ; 6.6];	3.42 [0 ; 6.85];	0.073	0.2754
	0	286	12	4.20	293	10	3.41	1.23 [0.54 ; 2.8]	1.24 [0.53 ; 2.92];	0.78 [-2.34 ; 3.9];	0.668	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	10	4.44	202	6	2.97	1.5 [0.55 ; 4.04]	1.52 [0.54 ; 4.26];	1.47 [-2.09 ; 5.04];	0.457	0.9381
	>=3	84	6	7.14	98	4	4.08	1.75 [0.51 ; 5.99]	1.81 [0.49 ; 6.63];	3.06 [-3.7 ; 9.82];	0.517	
	2	236	11	4.66	248	6	2.42	1.93 [0.72 ; 5.13]	1.97 [0.72 ; 5.42];	2.24 [-1.06 ; 5.54];	0.22	
Race	Other	10	0	0.00	12	0	0.00	1.18 [0.03 ; 54.81]	1.19 [0.02 ; 65.32];	0.7 [-15.45 ; 16.85];	1	0.9999
	White	535	27	5.05	536	16	2.99	1.69 [0.92 ; 3.1]	1.73 [0.92 ; 3.24];	2.06 [-0.29 ; 4.41];	0.089	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	16	4.61	379	10	2.64	1.75 [0.8 ; 3.8]	1.78 [0.8 ; 3.99];	1.97 [-0.76 ; 4.71];	0.166	0.8682
	Yes	198	11	5.56	169	6	3.55	1.56 [0.59 ; 4.14]	1.6 [0.58 ; 4.42];	2.01 [-2.23 ; 6.24];	0.458	
Region	Eastern Europe	492	26	5.28	495	16	3.23	1.63 [0.89 ; 3.01]	1.67 [0.88 ; 3.15];	2.05 [-0.46 ; 4.57];	0.117	0.3341

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	1	1.89	53	0	0.00	3 [0.12 ; 72.02]	3.06 [0.12 ; 76.76];	1.85 [-3.22 ; 6.93];	0.495	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

ANY - Serious Infections

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-486: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	15	4.60	302	4	1.32	3.47 [1.17 ; 10.35]	3.59 [1.18 ; 10.95];	3.28 [0.66 ; 5.89];	0.019	0.0995
	>= 38 years	219	5	2.28	246	6	2.44	0.94 [0.29 ; 3.02]	0.93 [0.28 ; 3.11];	-0.16 [-2.92 ; 2.61];	1	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	16	3.82	415	6	1.45	2.64 [1.04 ; 6.68]	2.71 [1.05 ; 6.99];	2.37 [0.21 ; 4.54];	0.049	0.2777
	>3.5	126	4	3.17	133	4	3.01	1.06 [0.27 ; 4.13]	1.06 [0.26 ; 4.32];	0.17 [-4.05 ; 4.39];	1	
Gender	Female	345	16	4.64	356	7	1.97	2.36 [0.98 ; 5.66]	2.42 [0.98 ; 5.97];	2.67 [0.02 ; 5.32];	0.056	0.4834
	Male	200	4	2.00	192	3	1.56	1.28 [0.29 ; 5.64]	1.29 [0.28 ; 5.82];	0.44 [-2.18 ; 3.05];	1	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	11	4.26	251	4	1.59	2.68 [0.86 ; 8.29]	2.75 [0.86 ; 8.75];	2.67 [-0.24 ; 5.58];	0.114	0.4704
	0	286	9	3.15	293	6	2.05	1.54 [0.55 ; 4.26]	1.55 [0.55 ; 4.42];	1.1 [-1.49 ; 3.69];	0.444	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	7	3.11	202	2	0.99	3.14 [0.66 ; 14.95]	3.21 [0.66 ; 15.64];	2.12 [-0.53 ; 4.77];	0.181	0.6755
	>=3	84	3	3.57	98	3	3.06	1.17 [0.24 ; 5.63]	1.17 [0.23 ; 5.97];	0.51 [-4.72 ; 5.74];	1	
	2	236	10	4.24	248	5	2.02	2.1 [0.73 ; 6.06]	2.15 [0.72 ; 6.39];	2.22 [-0.89 ; 5.33];	0.194	
Race	Other	10	0	0.00	12	0	0.00	1.18 [0.03 ; 54.81]	1.19 [0.02 ; 65.32];	0.7 [-15.45 ; 16.85];	1	0.9999
	White	535	20	3.74	536	10	1.87	2 [0.95 ; 4.24]	2.04 [0.95 ; 4.41];	1.87 [-0.1 ; 3.85];	0.067	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	13	3.75	379	5	1.32	2.84 [1.02 ; 7.88]	2.91 [1.03 ; 8.25];	2.43 [0.12 ; 4.73];	0.053	0.2675
	Yes	198	7	3.54	169	5	2.96	1.19 [0.39 ; 3.7]	1.2 [0.37 ; 3.86];	0.58 [-3.05 ; 4.2];	1	
Region	Eastern Europe	492	19	3.86	495	10	2.02	1.91 [0.9 ; 4.07]	1.95 [0.9 ; 4.23];	1.84 [-0.26 ; 3.95];	0.093	0.3653

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	1	1.89	53	0	0.00	3 [0.12 ; 72.02]	3.06 [0.12 ; 76.76];	1.85 [-3.22 ; 6.93];	0.495	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SEVERE - Serious Infections

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-487: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (nicht schwer)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	7	2.15	302	3	0.99	2.16 [0.56 ; 8.28]	2.19 [0.56 ; 8.54];	1.15 [-0.78 ; 3.08];	0.343	0.0231
	>= 38 years	219	0	0.00	246	3	1.22	0.16 [0.01 ; 3.09]	0.16 [0.01 ; 3.09];	-1.19 [-2.79 ; 0.41];	0.126	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	5	1.19	415	4	0.96	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>3.5	126	2	1.59	133	2	1.50	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Gender	Female	345	4	1.16	356	5	1.40	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Male	200	3	1.50	192	1	0.52	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	4	1.55	251	2	0.80	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	0	286	3	1.05	293	4	1.37	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	3	1.33	202	4	1.98	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	>=3	84	3	3.57	98	1	1.02	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
	2	236	1	0.42	248	1	0.40	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Race	Other	10	0	0.00	12	0	0.00	1.18 [0.03 ; 54.81]	1.19 [0.02 ; 65.32];	0.7 [-15.45 ; 16.85];	1	1
	White	535	7	1.31	536	6	1.12	1.17 [0.4 ; 3.46]	1.17 [0.39 ; 3.51];	0.19 [-1.12 ; 1.5];	0.789	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	3	0.86	379	5	1.32	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	NA
	Yes	198	4	2.02	169	1	0.59	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Region	Eastern Europe	492	7	1.42	495	6	1.21	1.17 [0.4 ; 3.47]	1.18 [0.39 ; 3.53];	0.21 [-1.21 ; 1.63];	0.789	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	0	0.00	53	0	0.00	1 [0.02 ; 49.49]	1 [0.02 ; 51.33];	0 [-3.61 ; 3.61];		1

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

NON SEVERE - Serious Infections

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-488: Ergebnisse für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) – Schwerwiegende Infektionen (schwerwiegend)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ULTIMATE I und II)

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO			TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO			UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO				
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
Age	< 38 years	326	22	6.75	302	7	2.32	2.91 [1.26 ; 6.72]	3.05 [1.28 ; 7.25];	4.43 [1.22 ; 7.64];	0.012	0.0212
	>= 38 years	219	5	2.28	246	9	3.66	0.62 [0.21 ; 1.83]	0.62 [0.2 ; 1.86];	-1.38 [-4.44 ; 1.69];	0.428	
Disease Severity at baseline (EDSS)	<=3.5	419	21	5.01	415	10	2.41	2.08 [0.99 ; 4.36]	2.14 [0.99 ; 4.6];	2.6 [0.04 ; 5.16];	0.066	0.3213
	>3.5	126	6	4.76	133	6	4.51	1.06 [0.35 ; 3.19]	1.06 [0.33 ; 3.37];	0.25 [-4.87 ; 5.38];	1	
Gender	Female	345	20	5.80	356	12	3.37	1.72 [0.85 ; 3.46]	1.76 [0.85 ; 3.67];	2.43 [-0.67 ; 5.52];	0.148	0.9629
	Male	200	7	3.50	192	4	2.08	1.68 [0.5 ; 5.65]	1.7 [0.49 ; 5.92];	1.42 [-1.83 ; 4.67];	0.544	
Number of baseline Gd-enhancing lesions	>=1	258	15	5.81	251	6	2.39	2.43 [0.96 ; 6.17]	2.52 [0.96 ; 6.6];	3.42 [0 ; 6.85];	0.073	0.2754
	0	286	12	4.20	293	10	3.41	1.23 [0.54 ; 2.8]	1.24 [0.53 ; 2.92];	0.78 [-2.34 ; 3.9];	0.668	
	NA	1	0	0.00	4	0	0.00	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA];	NA [NA ; NA];	NA	
Number of relapses experienced in the 2 years prior to study start	<=1	225	10	4.44	202	6	2.97	1.5 [0.55 ; 4.04]	1.52 [0.54 ; 4.26];	1.47 [-2.09 ; 5.04];	0.457	0.9381
	>=3	84	6	7.14	98	4	4.08	1.75 [0.51 ; 5.99]	1.81 [0.49 ; 6.63];	3.06 [-3.7 ; 9.82];	0.517	
	2	236	11	4.66	248	6	2.42	1.93 [0.72 ; 5.13]	1.97 [0.72 ; 5.42];	2.24 [-1.06 ; 5.54];	0.22	
Race	Other	10	0	0.00	12	0	0.00	1.18 [0.03 ; 54.81]	1.19 [0.02 ; 65.32];	0.7 [-15.45 ; 16.85];	1	0.9999
	White	535	27	5.05	536	16	2.99	1.69 [0.92 ; 3.1]	1.73 [0.92 ; 3.24];	2.06 [-0.29 ; 4.41];	0.089	
Received approved disease modifying MS drug prior to enrollment	No	347	16	4.61	379	10	2.64	1.75 [0.8 ; 3.8]	1.78 [0.8 ; 3.99];	1.97 [-0.76 ; 4.71];	0.166	0.8682
	Yes	198	11	5.56	169	6	3.55	1.56 [0.59 ; 4.14]	1.6 [0.58 ; 4.42];	2.01 [-2.23 ; 6.24];	0.458	
Region	Eastern Europe	492	26	5.28	495	16	3.23	1.63 [0.89 ; 3.01]	1.67 [0.88 ; 3.15];	2.05 [-0.46 ; 4.57];	0.117	0.3341

Subgroup	Level	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO		TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO		UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO vs. TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO						
		N	Events	Proportion (%)	N	Events	Proportion (%)	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value	interaction p-value
	USA and Western Europe	53	1	1.89	53	0	0.00	3 [0.12 ; 72.02]	3.06 [0.12 ; 76.76];	1.85 [-3.22 ; 6.93];	0.495	

RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference;
 CI: Confidence interval;
 N: Number of patients; NA: not available/not reached/not estimable;
 p-value: fisher test;
 interaction p-value: LR test between $m_0 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG}$ and $m_1 = \text{Evt} \sim \text{Treat} + \text{SG} + \text{Treat} * \text{SG}$;
 m_0 and m_1 are logit models

SERIOUS - Serious Infections

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit (UE nach SOC und PT)

Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-M.

Anhang 4-J: MedDRA SOC/PT (MedDRA Version 23.0), die den UE von besonderem Interesse zugrunde liegen***Zytopenie***

Aplastic anaemia; Autoimmune aplastic anaemia; Bicytopenia; Bone marrow failure; Cytopenia; Febrile bone marrow aplasia; Full blood count decreased; Gelatinous transformation of the bone marrow; Immune-mediated pancytopenia; Pancytopenia; Panmyelopathy; Aspiration bone marrow abnormal; Biopsy bone marrow abnormal; Blood count abnormal; Blood disorder; Bone marrow disorder; Bone marrow infiltration; Bone marrow myelogram abnormal; Bone marrow necrosis; Bone marrow toxicity; Congenital aplastic anaemia; Haematotoxicity; Myelodysplastic syndrome; Myelodysplastic syndrome transformation; Myelofibrosis; Myeloid metaplasia; Plasmablast count decreased; Primary myelofibrosis; Scan bone marrow abnormal; Anaemia macrocytic; Aplasia pure red cell; Aplastic anaemia; Erythroblast count decreased; Erythroid maturation arrest; Erythropenia; Hypoplastic anaemia; Microcytic anaemia; Proerythroblast count decreased; Red blood cell count decreased; Reticulocyte count decreased; Reticulocytopenia; Anaemia; Anaemia neonatal; Erythroblast count abnormal; Erythropoiesis abnormal; Foetal anaemia; Haematocrit abnormal; Haematocrit decreased; Haemoglobin abnormal; Haemoglobin decreased; Leukoerythroblastic anaemia; Normochromic anaemia; Normochromic normocytic anaemia; Normocytic anaemia; Proerythroblast count abnormal; Red blood cell count abnormal; Reticulocyte count abnormal; Reticulocyte percentage decreased; Agranulocytosis; Band neutrophil count decreased; Band neutrophil percentage decreased; Basophil count decreased; Basophilopenia; B-lymphocyte count decreased; Cyclic neutropenia; Eosinopenia; Eosinophil count decreased; Febrile neutropenia; Granulocyte count decreased; Granulocytes maturation arrest; Granulocytopenia; Idiopathic neutropenia; Leukopenia; Lymphocyte count decreased; Lymphopenia; Metamyelocyte count decreased; Monoblast count decreased; Monocyte count decreased; Monocytopenia; Myeloblast count decreased; Myelocyte count decreased; Neutropenia; Neutropenic infection; Neutropenic sepsis; Neutrophil count decreased; Promyelocyte count decreased; Pure white cell aplasia; Radiation leukopenia; T-lymphocyte count decreased; White blood cell count decreased; Basophil count abnormal; Basophil percentage decreased; B-lymphocyte abnormalities; B-lymphocyte count abnormal; Differential white blood cell count abnormal; Eosinophil count abnormal; Eosinophil percentage decreased; Full blood count abnormal; Granulocytes abnormal; Granulocytopenia neonatal; Leukopenia neonatal; Lymphocyte count abnormal; Lymphocyte percentage abnormal; Lymphocyte percentage decreased; Lymphocytopenia neonatal; Monocyte count abnormal; Monocyte percentage decreased; Mononuclear cell count decreased; Myeloblast percentage decreased; Myelocyte percentage decreased; Myeloid maturation arrest; Neutropenia neonatal; Neutrophil count abnormal; Neutrophil percentage decreased; Plasma cell disorder; Plasma cells absent; T-lymphocyte count abnormal; White blood cell analysis abnormal; White blood cell count abnormal; White blood cell disorder; Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia; Megakaryocytes decreased; Platelet count decreased; Platelet maturation arrest; Platelet production decreased; Platelet toxicity; Thrombocytopenia; Megakaryocytes abnormal; Platelet count abnormal; Platelet disorder; Plateletcrit abnormal; Plateletcrit decreased; Thrombocytopenia neonatal

Hepatische Dysfunktion

Bilirubin excretion disorder; Cholaemia; Cholestasis; Cholestatic liver injury; Cholestatic pruritus; Drug-induced liver injury; Hepatitis cholestatic; Hyperbilirubinaemia; Icterus index increased; Jaundice; Jaundice cholestatic; Jaundice hepatocellular; Mixed liver injury; Ocular icterus; Parenteral nutrition associated liver disease; Deficiency of bile secretion; Yellow skin; Acquired hepatocerebral degeneration; Acute hepatic failure; Acute on chronic liver failure; Acute yellow liver atrophy; Ascites; Asterixis; Bacterascites; Biliary cirrhosis; Biliary fibrosis; Cardiohepatic syndrome; Cholestatic liver injury; Chronic hepatic failure; Coma hepatic; Cryptogenic cirrhosis; Diabetic hepatopathy; Drug-induced liver injury; Duodenal varices; Gallbladder varices; Gastric variceal injection; Gastric variceal ligation; Gastric varices; Gastric varices haemorrhage; Gastroesophageal variceal haemorrhage prophylaxis; Hepatectomy; Hepatic atrophy; Hepatic calcification; Hepatic cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Hepatic encephalopathy prophylaxis; Hepatic failure; Hepatic fibrosis; Hepatic hydrothorax; Hepatic infiltration eosinophilic; Hepatic lesion; Hepatic necrosis; Hepatic steato-fibrosis; Hepatic steatosis; Hepatitis fulminant; Hepatobiliary disease; Hepatocellular foamy cell syndrome; Hepatocellular injury; Hepatopulmonary syndrome; Hepatorenal failure; Hepatorenal syndrome; Hepatotoxicity; Immune-mediated cholangitis; Immune-mediated hepatic disorder; Intestinal varices; Intestinal varices haemorrhage; Liver dialysis; Liver disorder; Liver injury; Liver operation; Liver transplant; Lupoid hepatic cirrhosis; Minimal hepatic encephalopathy; Mixed liver injury; Nodular regenerative hyperplasia; Nonalcoholic fatty liver disease; Non-alcoholic steatohepatitis; Non-cirrhotic portal hypertension; Oedema due to hepatic disease; Oesophageal varices haemorrhage; Peripancreatic varices; Portal fibrosis; Portal hypertension; Portal hypertensive colopathy; Portal hypertensive enteropathy; Portal hypertensive gastropathy; Portal vein cavernous transformation; Portal vein dilatation; Portopulmonary hypertension; Primary biliary cholangitis; Regenerative siderotic hepatic nodule; Renal and liver transplant; Retrograde portal vein flow; Reye's syndrome; Reynold's syndrome; Splenic varices; Splenic varices haemorrhage; Steatohepatitis; Subacute hepatic failure; Sugiura procedure; Varices oesophageal; Varicose veins of abdominal wall; White nipple sign; Anorectal varices; Anorectal varices haemorrhage; Complications of transplanted liver; Hepatic perfusion disorder; Increased liver stiffness; Intrahepatic portal hepatic venous fistula; Liver and pancreas transplant rejection; Liver transplant failure; Liver transplant rejection; Multivisceral transplantation; Peritoneovenous shunt; Portal shunt; Portal shunt procedure; Small-for-size liver syndrome; Spider naevus; Splenic artery embolisation; Splenorenal shunt; Splenorenal shunt procedure; Spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt; Stomal varices; Acute graft versus host disease in liver; Allergic hepatitis; Alloimmune hepatitis; Autoimmune hepatitis; Chronic graft versus host disease in liver; Chronic hepatitis; Graft versus host disease in liver; Hepatitis; Hepatitis acute; Hepatitis cholestatic; Hepatitis chronic active; Hepatitis chronic persistent; Hepatitis fulminant; Hepatitis toxic; Immune-mediated hepatitis; Ischaemic hepatitis; Lupus hepatitis; Non-alcoholic steatohepatitis; Radiation hepatitis; Steatohepatitis; Granulomatous liver disease; Liver sarcoidosis; Portal tract inflammation; Benign hepatic neoplasm; Benign hepatobiliary neoplasm; Focal nodular hyperplasia; Haemangioma of liver; Haemorrhagic hepatic cyst; Hepatic adenoma; Hepatic cyst; Hepatic cyst ruptured; Hepatic haemangioma rupture; Hepatic hamartoma; Hepatobiliary cyst; Alanine aminotransferase

abnormal; Alanine aminotransferase increased; Ammonia abnormal; Ammonia increased; Ascites; Aspartate aminotransferase abnormal; Aspartate aminotransferase increased; AST/ALT ratio abnormal; Bacterascites; Bile output abnormal; Bile output decreased; Biliary ascites; Bilirubin conjugated abnormal; Bilirubin conjugated increased; Bilirubin urine present; Biopsy liver abnormal; Blood bilirubin abnormal; Blood bilirubin increased; Blood bilirubin unconjugated increased; Bromosulphthalein test abnormal; Child-Pugh-Turcotte score abnormal; Child-Pugh-Turcotte score increased; Computerised tomogram liver abnormal; Congestive hepatopathy; Foetor hepaticus; Galactose elimination capacity test abnormal; Galactose elimination capacity test decreased; Gamma-glutamyltransferase abnormal; Gamma-glutamyltransferase increased; Guanase increased; Hepaplastin abnormal; Hepaplastin decreased; Hepatic artery flow decreased; Hepatic enzyme abnormal; Hepatic enzyme decreased; Hepatic enzyme increased; Hepatic function abnormal; Hepatic hydrothorax; Hepatic hypertrophy; Hepatic mass; Hepatic pain; Hepatic sequestration; Hepatic vascular resistance increased; Hepatic venous pressure gradient abnormal; Hepatic venous pressure gradient increased; Hepatobiliary scan abnormal; Hepatomegaly; Hepatosplenomegaly; Hyperammonaemia; Hyperbilirubinaemia; Hypercholia; Hypertransaminaemia; Kayser-Fleischer ring; Liver function test abnormal; Liver function test decreased; Liver function test increased; Liver induration; Liver palpable; Liver scan abnormal; Liver tenderness; Magnetic resonance imaging liver abnormal; Magnetic resonance proton density fat fraction measurement; Mitochondrial aspartate aminotransferase increased; Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine; Oedema due to hepatic disease; Perihepatic discomfort; Retrograde portal vein flow; Total bile acids increased; Transaminases abnormal; Transaminases increased; Ultrasound liver abnormal; Urine bilirubin increased; White nipple sign; X-ray hepatobiliary abnormal; 5'nucleotidase increased; Blood alkaline phosphatase abnormal; Blood alkaline phosphatase increased; Blood cholinesterase abnormal; Blood cholinesterase decreased; Deficiency of bile secretion; Glutamate dehydrogenase increased; Glycocholic acid increased; Haemorrhagic ascites; Hepatic fibrosis marker abnormal; Hepatic fibrosis marker increased; Hepatic lymphocytic infiltration; Hypoalbuminaemia; Leucine aminopeptidase increased; Liver iron concentration abnormal; Liver iron concentration increased; Liver opacity; Model for end stage liver disease score abnormal; Model for end stage liver disease score increased; Periportal oedema; Peritoneal fluid protein abnormal; Peritoneal fluid protein decreased; Peritoneal fluid protein increased; Pneumobilia; Portal vein flow decreased; Portal vein pressure increased; Retinol binding protein decreased; Urobilinogen urine decreased; Urobilinogen urine increased; Acquired antithrombin III deficiency; Acquired factor IX deficiency; Acquired factor VIII deficiency; Acquired factor XI deficiency; Acquired protein S deficiency; Anti factor X activity abnormal; Anti factor X activity decreased; Anti factor X activity increased; Antithrombin III decreased; Blood fibrinogen abnormal; Blood fibrinogen decreased; Blood thrombin abnormal; Blood thrombin decreased; Blood thromboplastin abnormal; Blood thromboplastin decreased; Coagulation factor decreased; Coagulation factor IX level abnormal; Coagulation factor IX level decreased; Coagulation factor V level abnormal; Coagulation factor V level decreased; Coagulation factor VII level abnormal; Coagulation factor VII level decreased; Coagulation factor X level abnormal; Coagulation factor X level decreased; Hyperfibrinolysis; Hypocoagulable state; Hypofibrinogenaemia; Hypoprothrombinaemia; Hypothrombinaemia;

Hypothromboplastinaemia; International normalised ratio abnormal; International normalised ratio increased; Protein C decreased; Protein S abnormal; Protein S decreased; Prothrombin level abnormal; Prothrombin level decreased; Prothrombin time abnormal; Prothrombin time prolonged; Prothrombin time ratio abnormal; Prothrombin time ratio increased; Thrombin time abnormal; Thrombin time prolonged

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinaemia; Blood immunoglobulin A decreased; Blood immunoglobulin D decreased; Blood immunoglobulin E decreased; Blood immunoglobulin G decreased; Blood immunoglobulin M decreased; Immunoglobulins decreased

Infusionsbedingte Reaktionen

Abdominal pain; Abdominal pain upper; Abdominal pain lower; Abdominal distension; Back pain; Bronchospasm; Chest discomfort; Chest pain; Non-cardiac chest pain; Chills; Feeling cold; Dizziness; Dyspnoea; Headache; Hypoxia; Pyrexia; Feeling hot; Temperature intolerance; Body temperature increased; Hyperthermia; Erythema; Hyperaemia; Hot flush; Flushing; Blood pressure increased; Hypertension; Hypotension; Influenza like illness; Nausea; Palpitations; Pruritus; Tachycardia; Sinus tachycardia; Heart rate increased; Tachypnoea; Throat irritation; Throat tightness; Tremor; Urticaria; Vomiting; Wheezing; Anaphylactic reaction; Anaphylactic shock; Hypersensitivity; Infusion related reaction

Maligne Erkrankungen

Acanthosis nigricans; Acquired chromosomal abnormality; Acquired thalassaemia; Acrokeratosis paraneoplastica; Anti-NMDA antibody positive; Anti-VGCC antibody positive; Bing-Neel syndrome; Bone marrow infiltration; Bone marrow reticulin fibrosis; Cancer fatigue; Cancer pain; Carcinoid crisis; Carcinoid heart disease; Carcinoid syndrome; Carcinomatous polyarthritis; Clonal evolution; Differentiation syndrome; Diffuse uveal melanocytic proliferation; Ectopic ACTH syndrome; Ectopic aldosterone secretion; Ectopic antidiuretic hormone secretion; Ectopic calcitonin production; Ectopic chorionic gonadotrophin secretion; Ectopic growth hormone secretion; Ectopic hormone secretion; Ectopic parathyroid hormone production; Ectopic prolactin secretion; Ectopic renin secretion; Elephantiasis nostras verrucosa; Fungating wound; Gammopathy; Garcin syndrome; Haemorrhagic tumour necrosis; Hypercalcaemia of malignancy; Hyperleukocytosis; Infected neoplasm; Inferior vena cava syndrome; Intracranial tumour haemorrhage; Intratumoural aneurysm; Leukostasis syndrome; Liver carcinoma ruptured; Malignant ascites; Malignant biliary obstruction; Malignant dysphagia; Malignant exophthalmos; Malignant gastrointestinal obstruction; Malignant neoplasm progression; Malignant pleural effusion; Malignant psoas syndrome; Meigs' syndrome; Metastatic pulmonary embolism; Monoclonal gammopathy; Myasthenic syndrome; Myeloid metaplasia; Myeloma cast nephropathy; Necrolytic migratory erythema; Neoplasm progression; Neoplasm swelling; Neuromyotonia; Oncologic complication; Paraneoplastic pneumonia; Paraneoplastic arthritis; Paraneoplastic dermatomyositis; Paraneoplastic dermatosis; Paraneoplastic encephalomyelitis; Paraneoplastic glomerulonephritis; Paraneoplastic hypoglycaemia; Paraneoplastic myelopathy; Paraneoplastic nephrotic syndrome; Paraneoplastic neurological syndrome; Paraneoplastic pemphigus; Paraneoplastic

pleural effusion; Paraneoplastic rash; Paraneoplastic syndrome; Pericardial effusion malignant; Pericarditis malignant; Peritumoural oedema; Pheochromocytoma crisis; POEMS syndrome; Polyneuropathy in malignant disease; Post breast therapy pain syndrome; Posterior fossa syndrome; Pseudoachalasia; Pseudomyxoma peritonei; Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy; Pyoderma gangrenosum; Secondary cerebellar degeneration; Skin neoplasm bleeding; Stauffer's syndrome; Superior vena cava occlusion; Superior vena cava syndrome; Thrombophlebitis migrans; Tumour associated fever; Tumour cavitation; Tumour cell mobilisation; Tumour compression; Tumour embolism; Tumour exudation; Tumour fistulisation; Tumour flare; Tumour haemorrhage; Tumour hyperprogression; Tumour inflammation; Tumour invasion; Tumour lysis syndrome; Tumour necrosis; Tumour obstruction; Tumour pain; Tumour perforation; Tumour pruritus; Tumour pseudoprogression; Tumour rupture; Tumour thrombosis; Tumour ulceration; Alcoholisation procedure; Allogenic stem cell transplantation; Alpha interferon therapy; Androgen therapy; Antiandrogen therapy; Antioestrogen therapy; Autologous bone marrow transplantation therapy; Autologous haematopoietic stem cell transplant; Axillary lymphadenectomy; B-cell depletion therapy; Beta interferon therapy; Biopsy abdominal wall abnormal; Biopsy adrenal gland abnormal; Biopsy anus abnormal; Biopsy artery abnormal; Biopsy bile duct abnormal; Biopsy bladder abnormal; Biopsy blood vessel abnormal; Biopsy bone abnormal; Biopsy bone marrow abnormal; Biopsy brain abnormal; Biopsy breast abnormal; Biopsy bronchus abnormal; Biopsy cartilage abnormal; Biopsy cervix abnormal; Biopsy chest wall abnormal; Biopsy chorionic villous abnormal; Biopsy colon abnormal; Biopsy conjunctiva abnormal; Biopsy cornea abnormal; Biopsy diaphragm abnormal; Biopsy ear abnormal; Biopsy endometrium abnormal; Biopsy epididymis abnormal; Biopsy eyelid abnormal; Biopsy fallopian tube abnormal; Biopsy foetal abnormal; Biopsy gallbladder abnormal; Biopsy heart abnormal; Biopsy intestine abnormal; Biopsy kidney abnormal; Biopsy larynx abnormal; Biopsy ligament abnormal; Biopsy lip abnormal; Biopsy liver abnormal; Biopsy lung abnormal; Biopsy lymph gland abnormal; Biopsy mucosa abnormal; Biopsy muscle abnormal; Biopsy oesophagus abnormal; Biopsy ovary abnormal; Biopsy palate abnormal; Biopsy pancreas abnormal; Biopsy parathyroid gland abnormal; Biopsy penis abnormal; Biopsy pericardium abnormal; Biopsy peripheral nerve abnormal; Biopsy peritoneum abnormal; Biopsy pharynx abnormal; Biopsy pleura abnormal; Biopsy prostate abnormal; Biopsy rectum abnormal; Biopsy retina abnormal; Biopsy salivary gland abnormal; Biopsy sclera abnormal; Biopsy seminal vesicle abnormal; Biopsy site unspecified abnormal; Biopsy skin abnormal; Biopsy small intestine abnormal; Biopsy spinal cord abnormal; Biopsy spleen abnormal; Biopsy stomach abnormal; Biopsy tendon abnormal; Biopsy testes abnormal; Biopsy thymus gland abnormal; Biopsy thyroid gland abnormal; Biopsy tongue abnormal; Biopsy trachea abnormal; Biopsy urethra abnormal; Biopsy uterus abnormal; Biopsy vagina abnormal; Biopsy vocal cord abnormal; Biopsy vulva abnormal; Biotherapy; Bladder mapping; Bladder neck resection; Bladder neoplasm surgery; Bone scan abnormal; Brachytherapy; Brachytherapy to eye; Brachytherapy to penis; Brachytherapy to tongue; Brachytherapy to tonsil; Brain scan abnormal; Brain tumour operation; Breast capsulotomy; Breast conserving surgery; Breast reconstruction; Breast tumour excision; Cancer hormonal therapy; Cancer staging; Cancer surgery; Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy; Cementoplasty; Cervix tumour excision; Chemotherapy; Chemotherapy cardiotoxicity attenuation; Chemotherapy cytokine prophylaxis; Chemotherapy extravasation

management; Chemotherapy multiple agents systemic; Chemotherapy neurotoxicity attenuation; Chemotherapy sensitivity and resistance assay; Chemotherapy side effect prophylaxis; Chemotherapy single agent systemic; Chemotherapy toxicity attenuation; Chemotherapy urothelial toxicity attenuation; Choroid tumour excision; Colectomy; Colectomy total; Colony stimulating factor therapy; Computerised tomogram breast abnormal; Computerised tomogram liver abnormal; Computerised tomogram pancreas abnormal; Cyclotron therapy; Cystoprostatectomy; Duodenectomy; Eastern Cooperative Oncology Group performance status improved; Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened; Electron radiation therapy; Electron radiation therapy to bladder; Electron radiation therapy to blood; Electron radiation therapy to bone; Electron radiation therapy to brain; Electron radiation therapy to breast; Electron radiation therapy to colon; Electron radiation therapy to ear, nose, or throat; Electron radiation therapy to liver; Electron radiation therapy to lung; Electron radiation therapy to pancreas; Electron radiation therapy to prostate; Electron radiation therapy to skin; Electron radiation therapy to soft tissue; Electron radiation therapy to uterus; Epiglottidectomy; Ex vivo gene therapy; Exploratory operation; Extended radical mastectomy; Fiducial marker placement; Gamma interferon therapy; Gamma radiation therapy; Gamma radiation therapy to bladder; Gamma radiation therapy to blood; Gamma radiation therapy to bone; Gamma radiation therapy to brain; Gamma radiation therapy to breast; Gamma radiation therapy to colon; Gamma radiation therapy to ear, nose, or throat; Gamma radiation therapy to liver; Gamma radiation therapy to lung; Gamma radiation therapy to pancreas; Gamma radiation therapy to pleura; Gamma radiation therapy to prostate; Gamma radiation therapy to skin; Gamma radiation therapy to soft tissue; Gamma radiation therapy to thyroid; Gamma radiation therapy to uterus; Gastrectomy; Gastric stent insertion; Glossectomy; Hemicorporectomy; Hemipelvectomy; Hepatectomy; High frequency ablation; High intensity focused ultrasound; Hormone suppression therapy; Hormone therapy; Hyperthermia therapy; Hyperthermic chemotherapy; Hypophysectomy; Hysterectomy; Hysterosalpingectomy; Hysterosalpingo-oophorectomy; Ileectomy; Ileocaecal resection; Ileocelectomy; Imaging procedure abnormal; Immune enhancement therapy; Immunochemotherapy; Immunoglobulin clonality assay; In vivo gene therapy; Interleukin therapy; Intestinal resection; Intravesical immunotherapy; Irreversible electroporation; Jejunectomy; Large intestinal polypectomy; Laryngectomy; Laryngopharyngectomy; Laser brain ablation; Liver ablation; Liver scan abnormal; Lung lobectomy; Lung neoplasm surgery; Lymph nodes scan abnormal; Lymphadenectomy; Lymphatic mapping; Lymphocyte adoptive therapy; Lymphoma operation; Mastectomy; Mastoidectomy; Mediastinal biopsy abnormal; Metastatic bone disease prophylaxis; Modified radical mastectomy; Multiple gated acquisition scan abnormal; Myectomy; Neck dissection; Needle biopsy site unspecified abnormal; Neoadjuvant therapy; Neobladder surgery; Nephrectomy; Nephroureterectomy; Nervous system neoplasm surgery; Neuroendoscopy; Nipple resection; Oesophageal prosthesis insertion; Oesophagectomy; Oesophagogastric resection; Omentectomy; Oophorectomy; Oophorectomy bilateral; Oral cavity neoplasm surgery; Orbital exenteration; Orchidectomy; Orchidotomy; Ostectomy; Ovarian neoplasm surgery; Palliative care; Pancreatectomy; Pancreaticoduodenectomy; Pancreaticosplenectomy; Paranasal biopsy abnormal; Parathyroid scan abnormal; Parathyroidectomy; Parotidectomy; Partial cystectomy; Percutaneous ethanol injection therapy; Peritoneal fluid protein increased; Peritonectomy; Pheochromocytoma excision;

Pharyngectomy; Photodynamic diagnostic procedure; Photon radiation therapy; Photon radiation therapy to bladder; Photon radiation therapy to blood; Photon radiation therapy to bone; Photon radiation therapy to brain; Photon radiation therapy to breast; Photon radiation therapy to colon; Photon radiation therapy to ear, nose, or throat; Photon radiation therapy to liver; Photon radiation therapy to lung; Photon radiation therapy to pancreas; Photon radiation therapy to pleura; Photon radiation therapy to prostate; Photon radiation therapy to skin; Photon radiation therapy to soft tissue; Photon radiation therapy to thyroid; Photon radiation therapy to uterus; Pituitary gland radiotherapy; Pituitary scan abnormal; Pleurectomy; Pneumectomy; Portal vein embolisation; Proctectomy; Proctocolectomy; Prophylactic chemotherapy; Prostate ablation; Prostate cryoablation; Prostate interstitial hyperthermia therapy; Prostatectomy; Pulmonary resection; Pylorectomy; Radiation therapy to ear, nose, or throat; Radical cystectomy; Radical hysterectomy; Radical mastectomy; Radical prostatectomy; Radioactive iodine therapy; Radioembolisation; Radiofrequency-induced thermochemotherapeutic effect; Radioisotope scan abnormal; Radiosensitisation therapy; Radiotherapy; Radiotherapy to abdomen; Radiotherapy to adrenal gland; Radiotherapy to blood; Radiotherapy to bone; Radiotherapy to brain; Radiotherapy to breast; Radiotherapy to colon; Radiotherapy to ear; Radiotherapy to eye; Radiotherapy to gallbladder; Radiotherapy to gastrointestinal tract; Radiotherapy to head and neck; Radiotherapy to joint; Radiotherapy to kidney; Radiotherapy to liver; Radiotherapy to lung; Radiotherapy to lymph nodes; Radiotherapy to mediastinum; Radiotherapy to nose; Radiotherapy to oesophagus; Radiotherapy to oral cavity; Radiotherapy to ovary; Radiotherapy to pancreas; Radiotherapy to pharynx; Radiotherapy to pleura; Radiotherapy to prostate; Radiotherapy to rectum; Radiotherapy to skin; Radiotherapy to soft tissue; Radiotherapy to spleen; Radiotherapy to stomach; Radiotherapy to thymus; Radiotherapy to thyroid; Radiotherapy to tongue; Radiotherapy to urinary bladder; Radiotherapy to uterus; Radiotherapy to vagina; Radiotherapy toxicity attenuation; Regional chemotherapy; Renal artery embolisation; Renal scan abnormal; Renal tumour excision; Retinal tumour excision; Retro-pubic prostatectomy; Sacrectomy; Salivary bypass tube insertion; Salivary gland resection; Salivary gland scan abnormal; Salpingectomy; Salpingo-oophorectomy; Salpingo-oophorectomy bilateral; Salpingo-oophorectomy unilateral; Sarcoma excision; Scan abdomen abnormal; Scan abnormal; Scan adrenal gland abnormal; Scan bone marrow abnormal; Scan gallium abnormal; Scan myocardial perfusion abnormal; Scan with contrast abnormal; Sigmoidectomy; Simple mastectomy; Skin cryotherapy; Skin neoplasm excision; Small intestinal resection; Somatostatin receptor scan abnormal; Spleen scan abnormal; Splenectomy; Splenic artery embolisation; Stem cell therapy; Stem cell transplant; Stomach scan abnormal; Suprapubic prostatectomy; Targeted cancer therapy; Testicular scan abnormal; Therapeutic ovarian suppression; Thyroid electron radiation therapy; Thyroid gland scan abnormal; Thyroidectomy; Total adrenalectomy; Tracheal resection; Transcatheter arterial chemoembolisation; Transcranial electrical motor evoked potential monitoring abnormal; Transurethral bladder resection; Transurethral prostatectomy; Tumour ablation; Tumour excision; Tumour thrombectomy; Tumour treating fields therapy; Tumour vaccine therapy; Ultrasound pancreas abnormal; Ultrasound scan abnormal; Ultrasound scan vagina abnormal; Urethrectomy; Urinary cystectomy; Uterine tumour excision; Uvulectomy; Vaginectomy; Vocal cordectomy; Vulvectomy; X-ray therapy to bladder; X-ray therapy to blood; X-ray therapy to bone; X-ray therapy to brain; X-ray therapy to breast; X-ray therapy to colon; X-ray

therapy to ear, nose, or throat; X-ray therapy to joint; X-ray therapy to liver; X-ray therapy to lung; X-ray therapy to pancreas; X-ray therapy to pleura; X-ray therapy to prostate; X-ray therapy to skin; X-ray therapy to soft tissue; X-ray therapy to thyroid; X-ray therapy to uterus; X-ray treatment; 5q minus syndrome; Acute bilineal leukaemia; Acute biphenotypic leukaemia; Acute erythroid leukaemia; Acute leukaemia; Acute leukaemia in remission; Acute lymphocytic leukaemia; Acute lymphocytic leukaemia (in remission); Acute lymphocytic leukaemia recurrent; Acute lymphocytic leukaemia refractory; Acute megakaryocytic leukaemia; Acute megakaryocytic leukaemia (in remission); Acute monocytic leukaemia; Acute monocytic leukaemia (in remission); Acute myeloid leukaemia; Acute myeloid leukaemia (in remission); Acute myeloid leukaemia recurrent; Acute myeloid leukaemia refractory; Acute myelomonocytic leukaemia; Acute promyelocytic leukaemia; Acute undifferentiated leukaemia; Adult T-cell lymphoma/leukaemia; Adult T-cell lymphoma/leukaemia recurrent; Adult T-cell lymphoma/leukaemia refractory; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage I; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage II; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage III; Adult T-cell lymphoma/leukaemia stage IV; Aleukaemic leukaemia; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types recurrent; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types refractory; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage I; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage II; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage III; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage IV; Anaplastic large-cell lymphoma; Angiocentric lymphoma; Angiocentric lymphoma recurrent; Angiocentric lymphoma refractory; Angiocentric lymphoma stage I; Angiocentric lymphoma stage II; Angiocentric lymphoma stage III; Angiocentric lymphoma stage IV; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma recurrent; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma refractory; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage I; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage II; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage III; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma stage IV; B precursor type acute leukaemia; B-cell lymphoma; B-cell lymphoma recurrent; B-cell lymphoma refractory; B-cell lymphoma stage I; B-cell lymphoma stage II; B-cell lymphoma stage III; B-cell lymphoma stage IV; B-cell prolymphocytic leukaemia; B-cell small lymphocytic lymphoma; B-cell small lymphocytic lymphoma recurrent; B-cell small lymphocytic lymphoma refractory; B-cell small lymphocytic lymphoma stage I; B-cell small lymphocytic lymphoma stage II; B-cell small lymphocytic lymphoma stage III; B-cell small lymphocytic lymphoma stage IV; B-cell type acute leukaemia; B-cell unclassifiable lymphoma high grade; B-cell unclassifiable lymphoma low grade; Blast cell crisis; Blast crisis in myelogenous leukaemia; Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia; Bone marrow leukaemic cell infiltration; Bone marrow tumour cell infiltration; Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma; Burkitt's leukaemia; Burkitt's lymphoma; Burkitt's lymphoma recurrent; Burkitt's lymphoma refractory; Burkitt's lymphoma stage I; Burkitt's lymphoma stage II; Burkitt's lymphoma stage III; Burkitt's lymphoma stage IV; Central nervous system leukaemia; Central nervous system lymphoma; Chloroma; Chloroma (in remission); Chronic eosinophilic leukaemia; Chronic leukaemia; Chronic leukaemia in remission; Chronic lymphocytic leukaemia; Chronic lymphocytic leukaemia (in remission); Chronic lymphocytic leukaemia recurrent; Chronic lymphocytic leukaemia refractory; Chronic lymphocytic leukaemia stage 0; Chronic lymphocytic leukaemia stage 1;

Chronic lymphocytic leukaemia stage 2; Chronic lymphocytic leukaemia stage 3; Chronic lymphocytic leukaemia stage 4; Chronic lymphocytic leukaemia transformation; Chronic myeloid leukaemia; Chronic myeloid leukaemia (in remission); Chronic myeloid leukaemia recurrent; Chronic myeloid leukaemia transformation; Chronic myelomonocytic leukaemia; Chronic myelomonocytic leukaemia (in remission); Composite lymphoma; Cutaneous lymphoma; Cutaneous T-cell lymphoma; Cutaneous T-cell lymphoma recurrent; Cutaneous T-cell lymphoma refractory; Cutaneous T-cell lymphoma stage I; Cutaneous T-cell lymphoma stage II; Cutaneous T-cell lymphoma stage III; Cutaneous T-cell lymphoma stage IV; Diffuse large B-cell lymphoma; Diffuse large B-cell lymphoma recurrent; Diffuse large B-cell lymphoma refractory; Diffuse large B-cell lymphoma stage I; Diffuse large B-cell lymphoma stage II; Diffuse large B-cell lymphoma stage III; Diffuse large B-cell lymphoma stage IV; Disseminated large cell lymphoma; Double hit lymphoma; Enteropathy-associated T-cell lymphoma; Eosinophilic leukaemia; Epstein-Barr virus associated lymphoma; Erythraemic myelosis (in remission); Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (BALT type); Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type); Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) recurrent; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) refractory; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage I; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage II; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage III; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type) stage IV; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma recurrent; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma refractory; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage I; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage II; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage III; Follicle centre lymphoma diffuse small cell lymphoma stage IV; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III recurrent; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III refractory; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage I; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage II; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage III; Follicle centre lymphoma, follicular grade I, II, III stage IV; Follicular dendritic cell sarcoma; Gastrointestinal lymphoma; Haematological malignancy; Hairy cell leukaemia; Hairy cell leukaemia recurrent; Hepatosplenic T-cell lymphoma; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma recurrent; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma refractory; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage I; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage II; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage III; High grade B-cell lymphoma Burkitt-like lymphoma stage IV; High-grade B-cell lymphoma; Histiocytic medullary reticulosis; Histiocytic sarcoma; Hodgkin's disease; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I site unspecified; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage I supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II site unspecified; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion stage II supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type recurrent; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type refractory; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage III; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage IV; Hodgkin's disease lymphocyte depletion type stage unspecified; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I site

unspec; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage I supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II site unspec; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II subdiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance stage II supradiaphragm; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type recurrent; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type refractory; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage III; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage IV; Hodgkin's disease lymphocyte predominance type stage unspecified; Hodgkin's disease mixed cellularity recurrent; Hodgkin's disease mixed cellularity refractory; Hodgkin's disease mixed cellularity stage I site unspecified; Hodgkin's disease mixed cellularity stage I subdiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage I supradiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage II subdiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage II supradiaphragmatic; Hodgkin's disease mixed cellularity stage III; Hodgkin's disease mixed cellularity stage IV; Hodgkin's disease mixed cellularity stage unspecified; Hodgkin's disease nodular sclerosis; Hodgkin's disease nodular sclerosis recurrent; Hodgkin's disease nodular sclerosis refractory; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage I; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage II; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage III; Hodgkin's disease nodular sclerosis stage IV; Hodgkin's disease recurrent; Hodgkin's disease refractory; Hodgkin's disease stage I; Hodgkin's disease stage II; Hodgkin's disease stage III; Hodgkin's disease stage IV; Hodgkin's disease unclassifiable; Immunoblastic lymphoma; Intestinal T-cell lymphoma recurrent; Intestinal T-cell lymphoma refractory; Intestinal T-cell lymphoma stage I; Intestinal T-cell lymphoma stage II; Intestinal T-cell lymphoma stage III; Intestinal T-cell lymphoma stage IV; Juvenile chronic myelomonocytic leukaemia; Leptomeningeal myelomatosis; Leukaemia; Leukaemia basophilic; Leukaemia cutis; Leukaemia granulocytic; Leukaemia in remission; Leukaemia monocytic; Leukaemia recurrent; Leukaemic cardiac infiltration; Leukaemic infiltration; Leukaemic infiltration extramedullary; Leukaemic infiltration gingiva; Leukaemic infiltration hepatic; Leukaemic infiltration ovary; Leukaemic infiltration pulmonary; Leukaemic infiltration renal; Leukaemic lymphoma; Leukaemic retinopathy; Lymphangiosarcoma; Lymphangiosis carcinomatosa; Lymphocytic leukaemia; Lymphocytic lymphoma; Lymphoid leukaemia (in remission); Lymphoma; Lymphoma AIDS related; Lymphoma transformation; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma recurrent; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma refractory; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage I; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage II; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage III; Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma stage IV; Malignant histiocytosis; Malignant lymphoid neoplasm; Malignant lymphoma unclassifiable high grade; Malignant lymphoma unclassifiable low grade; Malignant mast cell neoplasm; Malignant neoplasm of thymus; Malignant splenic neoplasm; Mantle cell lymphoma; Mantle cell lymphoma recurrent; Mantle cell lymphoma refractory; Mantle cell lymphoma stage I; Mantle cell lymphoma stage II; Mantle cell lymphoma stage III; Mantle cell lymphoma stage IV; Marginal zone lymphoma; Marginal zone lymphoma recurrent; Marginal zone lymphoma refractory; Marginal zone lymphoma stage I; Marginal zone lymphoma stage II; Marginal zone lymphoma stage III; Marginal zone lymphoma stage IV; Mastocytic leukaemia; Mature B-cell type acute leukaemia; Metastases to bone marrow; Metastases to lymph nodes; Metastases to spleen; Metastatic

lymphoma; Minimal residual disease; Monocytic leukaemia in remission; Myeloblastoma; Myeloid leukaemia; Myeloid leukaemia in remission; Natural killer-cell leukaemia; Natural killer-cell lymphoblastic lymphoma; Neonatal leukaemia; Nodal marginal zone B-cell lymphoma; Nodal marginal zone B-cell lymphoma recurrent; Nodal marginal zone B-cell lymphoma refractory; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage I; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage II; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage III; Nodal marginal zone B-cell lymphoma stage IV; Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma; Non-Hodgkin's lymphoma; Non-Hodgkin's lymphoma metastatic; Non-Hodgkin's lymphoma recurrent; Non-Hodgkin's lymphoma refractory; Non-Hodgkin's lymphoma stage I; Non-Hodgkin's lymphoma stage II; Non-Hodgkin's lymphoma stage III; Non-Hodgkin's lymphoma stage IV; Non-Hodgkin's lymphoma transformed recurrent; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive recurrent; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive refractory; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage I; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage II; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage III; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology aggressive stage IV; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage I; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage II; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage III; Non-Hodgkin's lymphoma unspecified histology indolent stage IV; Ocular lymphoma; Peripheral T-cell lymphoma unspecified; Peripheral T-cell lymphoma unspecified recurrent; Peripheral T-cell lymphoma unspecified refractory; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage I; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage II; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage III; Peripheral T-cell lymphoma unspecified stage IV; Plasma cell leukaemia; Plasma cell leukaemia in remission; Plasma cell myeloma; Plasma cell myeloma in remission; Plasma cell myeloma recurrent; Plasma cell myeloma refractory; Plasmablastic lymphoma; Plasmacytoma; Precursor B-lymphoblastic lymphoma; Precursor B-lymphoblastic lymphoma recurrent; Precursor B-lymphoblastic lymphoma refractory; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage I; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage II; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage III; Precursor B-lymphoblastic lymphoma stage IV; Precursor T-lymphoblastic leukaemia acute; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia recurrent; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia refractory; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage I; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage II; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage III; Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukaemia stage IV; Primary breast lymphoma; Primary cardiac lymphoma; Primary effusion lymphoma; Primary gastrointestinal follicular lymphoma; Primary mediastinal large B-cell lymphoma; Primary mediastinal large B-cell lymphoma recurrent; Primary mediastinal large B-cell lymphoma refractory; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage I; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage II; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage III; Primary mediastinal large B-cell lymphoma stage IV; Prolymphocytic leukaemia; Richter's syndrome; Splenic marginal zone lymphoma; Splenic marginal zone lymphoma recurrent; Splenic marginal zone lymphoma refractory; Splenic marginal zone lymphoma stage I; Splenic marginal zone lymphoma stage II; Splenic marginal zone lymphoma stage III; Splenic marginal zone lymphoma stage IV; T-cell chronic

lymphocytic leukaemia; T-cell lymphoma; T-cell lymphoma recurrent; T-cell lymphoma refractory; T-cell lymphoma stage I; T-cell lymphoma stage II; T-cell lymphoma stage III; T-cell lymphoma stage IV; T-cell prolymphocytic leukaemia; T-cell type acute leukaemia; T-cell unclassifiable lymphoma high grade; T-cell unclassifiable lymphoma low grade; Thymic cancer metastatic; Thymoma malignant; Thymoma malignant recurrent; Thyroid B-cell lymphoma; Transformation to acute myeloid leukaemia; Triple hit lymphoma; Waldenstrom's macroglobulinaemia; Waldenstrom's macroglobulinaemia recurrent; Waldenstrom's macroglobulinaemia refractory; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage I; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage II; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage III; Waldenstrom's macroglobulinaemia stage IV; Abdominal wall neoplasm malignant; Acinar cell carcinoma of pancreas; Acinic cell carcinoma of salivary gland; Acral lentiginous melanoma; Acral lentiginous melanoma stage I; Acral lentiginous melanoma stage II; Acral lentiginous melanoma stage III; Acral lentiginous melanoma stage IV; Adenocarcinoma; Adenocarcinoma gastric; Adenocarcinoma metastatic; Adenocarcinoma of appendix; Adenocarcinoma of colon; Adenocarcinoma of salivary gland; Adenocarcinoma of the cervix; Adenocarcinoma pancreas; Adenoid cystic carcinoma; Adenoid cystic carcinoma of salivary gland; Adenosquamous carcinoma of the cervix; Adenosquamous carcinoma of vagina; Adenosquamous cell carcinoma; Adenosquamous cell lung cancer; Adenosquamous cell lung cancer recurrent; Adenosquamous cell lung cancer stage 0; Adenosquamous cell lung cancer stage I; Adenosquamous cell lung cancer stage II; Adenosquamous cell lung cancer stage III; Adenosquamous cell lung cancer stage IV; Adrenal gland cancer; Adrenal gland cancer metastatic; Adrenocortical carcinoma; Aesthesioneuroblastoma; Alveolar rhabdomyosarcoma; Alveolar soft part sarcoma; Alveolar soft part sarcoma metastatic; Alveolar soft part sarcoma recurrent; Ameloblastic carcinoma; Anal cancer; Anal cancer metastatic; Anal cancer recurrent; Anal cancer stage 0; Anal cancer stage I; Anal cancer stage II; Anal cancer stage III; Anal cancer stage IV; Anal squamous cell carcinoma; Anaplastic astrocytoma; Anaplastic meningioma; Anaplastic oligodendroglioma; Anaplastic thyroid cancer; Angiocentric glioma; Angiosarcoma; Angiosarcoma metastatic; Angiosarcoma non-metastatic; Angiosarcoma recurrent; Apocrine breast carcinoma; Appendix cancer; Astrocytoma; Astrocytoma malignant; Atypical teratoid/rhabdoid tumour of CNS; Basal cell carcinoma; Basal cell carcinoma metastatic; Basosquamous carcinoma; Basosquamous carcinoma of skin; Bile duct adenocarcinoma; Bile duct adenosquamous carcinoma; Bile duct cancer; Bile duct cancer recurrent; Bile duct cancer stage 0; Bile duct cancer stage I; Bile duct cancer stage II; Bile duct cancer stage III; Bile duct cancer stage IV; Bile duct squamous cell carcinoma; Biliary cancer metastatic; Biphasic mesothelioma; Bladder adenocarcinoma recurrent; Bladder adenocarcinoma stage 0; Bladder adenocarcinoma stage I; Bladder adenocarcinoma stage II; Bladder adenocarcinoma stage III; Bladder adenocarcinoma stage IV; Bladder adenocarcinoma stage unspecified; Bladder cancer; Bladder cancer recurrent; Bladder cancer stage 0, with cancer in situ; Bladder cancer stage 0, without cancer in situ; Bladder cancer stage I, with cancer in situ; Bladder cancer stage I, without cancer in situ; Bladder cancer stage II; Bladder cancer stage III; Bladder cancer stage IV; Bladder squamous cell carcinoma recurrent; Bladder squamous cell carcinoma stage 0; Bladder squamous cell carcinoma stage I; Bladder squamous cell carcinoma stage II; Bladder squamous cell carcinoma stage III; Bladder squamous cell carcinoma stage IV; Bladder squamous cell carcinoma stage unspecified; Bladder transitional

cell carcinoma; Bladder transitional cell carcinoma metastatic; Bladder transitional cell carcinoma recurrent; Bladder transitional cell carcinoma stage 0; Bladder transitional cell carcinoma stage I; Bladder transitional cell carcinoma stage II; Bladder transitional cell carcinoma stage III; Bladder transitional cell carcinoma stage IV; Bone cancer; Bone cancer metastatic; Bone giant cell tumour malignant; Bone sarcoma; Bowen's disease; Brain cancer metastatic; Brain neoplasm malignant; Brain sarcoma; Brain stem glioma; Breast angiosarcoma; Breast angiosarcoma metastatic; Breast cancer; Breast cancer female; Breast cancer in situ; Breast cancer male; Breast cancer metastatic; Breast cancer recurrent; Breast cancer stage I; Breast cancer stage II; Breast cancer stage III; Breast cancer stage IV; Breast sarcoma; Breast sarcoma metastatic; Breast sarcoma recurrent; Bronchial carcinoma; Bronchioloalveolar carcinoma; Buschke-Lowenstein's tumour; Cancer in remission; Carcinoid tumour; Carcinoid tumour of the appendix; Carcinoid tumour of the caecum; Carcinoid tumour of the duodenum; Carcinoid tumour of the gastrointestinal tract; Carcinoid tumour of the liver; Carcinoid tumour of the ovary; Carcinoid tumour of the pancreas; Carcinoid tumour of the prostate; Carcinoid tumour of the small bowel; Carcinoid tumour of the stomach; Carcinoid tumour pulmonary; Carcinoma ex-pleomorphic adenoma; Carcinoma in situ; Carcinoma in situ of eye; Carcinoma in situ of penis; Carcinoma in situ of skin; Carcinoma in situ of trachea; Cardiac neoplasm malignant; Central nervous system melanoma; Central nervous system neuroblastoma; Cervix cancer metastatic; Cervix carcinoma; Cervix carcinoma recurrent; Cervix carcinoma stage 0; Cervix carcinoma stage I; Cervix carcinoma stage II; Cervix carcinoma stage III; Cervix carcinoma stage IV; Cholangiocarcinoma; Cholangiosarcoma; Chondrosarcoma; Chondrosarcoma metastatic; Chondrosarcoma recurrent; Chordoma; Choriocarcinoma; Choroid melanoma; Choroid plexus carcinoma; Chromophobe renal cell carcinoma; Ciliary body melanoma; Clear cell carcinoma of cervix; Clear cell endometrial carcinoma; Clear cell renal cell carcinoma; Clear cell sarcoma of soft tissue; Clear cell sarcoma of the kidney; CNS germinoma; Colon cancer; Colon cancer metastatic; Colon cancer recurrent; Colon cancer stage 0; Colon cancer stage I; Colon cancer stage II; Colon cancer stage III; Colon cancer stage IV; Colorectal adenocarcinoma; Colorectal cancer; Colorectal cancer metastatic; Colorectal cancer recurrent; Colorectal cancer stage I; Colorectal cancer stage II; Colorectal cancer stage III; Colorectal cancer stage IV; Colorectal carcinoma stage 0; Congenital fibrosarcoma; Congenital malignant neoplasm; Congenital retinoblastoma; Conjunctival melanoma; Cystadenocarcinoma ovary; Cystadenocarcinoma pancreas; Dedifferentiated liposarcoma; Dermatofibrosarcoma protuberans; Dermatofibrosarcoma protuberans metastatic; Desmoplastic melanoma; Desmoplastic mesothelioma; Desmoplastic small round cell tumour; Ductal adenocarcinoma of pancreas; Ear neoplasm malignant; Eccrine carcinoma; Embryonal rhabdomyosarcoma; Endocrine neoplasm malignant; Endometrial adenocarcinoma; Endometrial cancer; Endometrial cancer metastatic; Endometrial cancer recurrent; Endometrial cancer stage 0; Endometrial cancer stage I; Endometrial cancer stage II; Endometrial cancer stage III; Endometrial cancer stage IV; Endometrial sarcoma; Endometrial sarcoma metastatic; Endometrial sarcoma recurrent; Endometrial stromal sarcoma; Endotheliomatosis; Ependymoma malignant; Epididymal cancer; Epiglottic cancer; Epithelioid mesothelioma; Epithelioid sarcoma; Epithelioid sarcoma metastatic; Epithelioid sarcoma recurrent; Ewing-like sarcoma; Ewing's sarcoma; Ewing's sarcoma metastatic; Ewing's sarcoma recurrent; External ear neoplasm malignant; Extragenital primary embryonal carcinoma; Extragenital primary

germ cell tumour; Extragonadal primary germ cell tumour mixed; Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage I; Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage II; Extragonadal primary germ cell tumour mixed stage III; Extragonadal primary malignant teratoma; Extragonadal primary non-seminoma; Extragonadal primary non-seminoma stage I; Extragonadal primary non-seminoma stage II; Extragonadal primary non-seminoma stage III; Extragonadal primary non-seminoma stage IV; Extragonadal primary seminoma (pure); Extragonadal primary seminoma (pure) stage I; Extragonadal primary seminoma (pure) stage II; Extragonadal primary seminoma (pure) stage III; Extragonadal primary seminoma (pure) stage IV; Extramammary Paget's disease; Extraocular retinoblastoma; Extra-osseous Ewing's sarcoma; Extra-osseous Ewing's sarcoma metastatic; Extra-osseous Ewing's sarcoma recurrent; Extraskelletal chondrosarcoma metastatic; Extraskelletal chondrosarcoma recurrent; Extraskelletal myxoid chondrosarcoma; Extraskelletal osteosarcoma; Extraskelletal osteosarcoma metastatic; Extraskelletal osteosarcoma recurrent; Fallopian tube cancer; Fallopian tube cancer metastatic; Fallopian tube cancer stage I; Fallopian tube cancer stage II; Fallopian tube cancer stage III; Fallopian tube cancer stage IV; Familial medullary thyroid cancer; Female reproductive tract carcinoma in situ; Fibrosarcoma; Fibrosarcoma metastatic; Follicular thyroid cancer; Gallbladder adenocarcinoma; Gallbladder adenosquamous carcinoma; Gallbladder cancer; Gallbladder cancer metastatic; Gallbladder cancer recurrent; Gallbladder cancer stage 0; Gallbladder cancer stage I; Gallbladder cancer stage II; Gallbladder cancer stage III; Gallbladder cancer stage IV; Gallbladder squamous cell carcinoma; Ganglioglioma; Ganglioneuroblastoma; Gastric cancer; Gastric cancer recurrent; Gastric cancer stage 0; Gastric cancer stage I; Gastric cancer stage II; Gastric cancer stage III; Gastric cancer stage IV; Gastric sarcoma; Gastrinoma malignant; Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour disease; Gastrointestinal adenocarcinoma; Gastrointestinal cancer metastatic; Gastrointestinal carcinoma; Gastrointestinal carcinoma in situ; Gastrointestinal melanoma; Gastrointestinal stromal tumour; Gastrooesophageal cancer; Gastrooesophageal cancer recurrent; Genital cancer male; Genital cancer male in situ; Genital neoplasm malignant female; Genitourinary melanoma; Germ cell cancer; Germ cell cancer metastatic; Gestational trophoblastic tumour; Gingival cancer; Glioblastoma; Glioblastoma multiforme; Glioma; Gliomatosis cerebri; Glioneuronal tumour; Gliosarcoma; Glomangiopericytoma; Glottis carcinoma; Glucagonoma; Haemangiopericytoma; Haemangiopericytoma of meninges; Head and neck cancer; Head and neck cancer metastatic; Head and neck cancer stage I; Head and neck cancer stage II; Head and neck cancer stage III; Head and neck cancer stage IV; Hepatic angiosarcoma; Hepatic cancer; Hepatic cancer metastatic; Hepatic cancer recurrent; Hepatic cancer stage I; Hepatic cancer stage II; Hepatic cancer stage III; Hepatic cancer stage IV; Hepatobiliary cancer; Hepatobiliary cancer in situ; Hepatoblastoma; Hepatoblastoma recurrent; Hepatocellular carcinoma; HER2 negative breast cancer; HER2 positive breast cancer; HER2 positive gastric cancer; Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma; Hereditary papillary renal carcinoma; Hidradenocarcinoma; Hormone receptor positive breast cancer; Hormone refractory breast cancer; Hormone-dependent prostate cancer; Hormone-refractory prostate cancer; Huerthle cell carcinoma; Hypopharyngeal cancer; Hypopharyngeal cancer recurrent; Hypopharyngeal cancer stage 0; Hypopharyngeal cancer stage I; Hypopharyngeal cancer stage II; Hypopharyngeal cancer stage III; Hypopharyngeal cancer stage IV; Immune reconstitution inflammatory syndrome associated Kaposi's sarcoma; Inflammatory carcinoma of breast

recurrent; Inflammatory carcinoma of breast stage III; Inflammatory carcinoma of breast stage IV; Inflammatory carcinoma of the breast; Inflammatory malignant fibrous histiocytoma; Inflammatory myofibroblastic tumour; Intestinal adenocarcinoma; Intestinal metastasis; Intracranial germ cell tumour; Intracranial meningioma malignant; Intraductal papillary breast neoplasm; Intraductal papillary-mucinous carcinoma of pancreas; Intraductal proliferative breast lesion; Intraocular melanoma; Invasive breast carcinoma; Invasive ductal breast carcinoma; Invasive lobular breast carcinoma; Invasive papillary breast carcinoma; Iris melanoma; Kaposi's sarcoma; Kaposi's sarcoma AIDS related; Kaposi's sarcoma classical type; Keratinising squamous cell carcinoma of nasopharynx; Keratoacanthoma; Langerhans cell sarcoma; Large cell lung cancer; Large cell lung cancer metastatic; Large cell lung cancer recurrent; Large cell lung cancer stage 0; Large cell lung cancer stage I; Large cell lung cancer stage II; Large cell lung cancer stage III; Large cell lung cancer stage IV; Laryngeal cancer; Laryngeal cancer metastatic; Laryngeal cancer recurrent; Laryngeal cancer stage 0; Laryngeal cancer stage I; Laryngeal cancer stage II; Laryngeal cancer stage III; Laryngeal cancer stage IV; Laryngeal squamous cell carcinoma; Leiomyosarcoma; Leiomyosarcoma metastatic; Leiomyosarcoma recurrent; Lentigo maligna; Lentigo maligna recurrent; Lentigo maligna stage I; Lentigo maligna stage II; Lentigo maligna stage III; Lentigo maligna stage IV; Leydig cell tumour of the testis; Linitis plastica; Lip and/or oral cavity cancer; Lip and/or oral cavity cancer recurrent; Lip and/or oral cavity cancer stage 0; Lip and/or oral cavity cancer stage I; Lip and/or oral cavity cancer stage II; Lip and/or oral cavity cancer stage III; Lip and/or oral cavity cancer stage IV; Lip neoplasm malignant stage unspecified; Lip squamous cell carcinoma; Liposarcoma; Liposarcoma metastatic; Liposarcoma recurrent; Lobular breast carcinoma in situ; Lung adenocarcinoma; Lung adenocarcinoma recurrent; Lung adenocarcinoma stage 0; Lung adenocarcinoma stage I; Lung adenocarcinoma stage II; Lung adenocarcinoma stage III; Lung adenocarcinoma stage IV; Lung cancer metastatic; Lung carcinoma cell type unspecified recurrent; Lung carcinoma cell type unspecified stage 0; Lung carcinoma cell type unspecified stage I; Lung carcinoma cell type unspecified stage II; Lung carcinoma cell type unspecified stage III; Lung carcinoma cell type unspecified stage IV; Lung infiltration malignant; Lung neoplasm malignant; Lung squamous cell carcinoma metastatic; Lung squamous cell carcinoma recurrent; Lung squamous cell carcinoma stage 0; Lung squamous cell carcinoma stage I; Lung squamous cell carcinoma stage II; Lung squamous cell carcinoma stage III; Lung squamous cell carcinoma stage IV; Malignant anorectal neoplasm; Malignant blue naevus; Malignant connective tissue neoplasm; Malignant cranial nerve neoplasm; Malignant fibrous histiocytoma; Malignant fibrous histiocytoma metastatic; Malignant fibrous histiocytoma of bone; Malignant fibrous histiocytoma recurrent; Malignant genitourinary tract neoplasm; Malignant giant cell fibrous histiocytoma; Malignant glioma; Malignant haemangiopericytoma; Malignant haemangiopericytoma metastatic; Malignant haemangiopericytoma recurrent; Malignant hydatidiform mole; Malignant joint neoplasm; Malignant mediastinal neoplasm; Malignant melanoma; Malignant melanoma in situ; Malignant melanoma of eyelid; Malignant melanoma of sites other than skin; Malignant melanoma stage I; Malignant melanoma stage II; Malignant melanoma stage III; Malignant melanoma stage IV; Malignant meningioma metastatic; Malignant mesenchymoma; Malignant mesenchymoma metastatic; Malignant mesenchymoma recurrent; Malignant mesenteric neoplasm; Malignant middle ear neoplasm; Malignant muscle neoplasm; Malignant neoplasm of ampulla of Vater; Malignant neoplasm of

choroid; Malignant neoplasm of conjunctiva; Malignant neoplasm of cornea; Malignant neoplasm of eye; Malignant neoplasm of eyelid; Malignant neoplasm of islets of Langerhans; Malignant neoplasm of lacrimal duct; Malignant neoplasm of lacrimal gland; Malignant neoplasm of orbit; Malignant neoplasm of paraurethral glands; Malignant neoplasm of placenta; Malignant neoplasm of pleura; Malignant neoplasm of pleura metastatic; Malignant neoplasm of renal pelvis; Malignant neoplasm of retina; Malignant neoplasm of seminal vesicle; Malignant neoplasm of spermatic cord; Malignant neoplasm of spinal cord; Malignant neoplasm of thorax; Malignant neoplasm of unknown primary site; Malignant neoplasm of uterine adnexa; Malignant neoplasm papilla of Vater; Malignant nervous system neoplasm; Malignant nipple neoplasm; Malignant nipple neoplasm female; Malignant nipple neoplasm male; Malignant oligodendroglioma; Malignant ovarian cyst; Malignant palate neoplasm; Malignant pericardial neoplasm; Malignant peritoneal neoplasm; Malignant pituitary tumour; Malignant polyp; Malignant respiratory tract neoplasm; Malignant sweat gland neoplasm; Malignant transformation; Malignant urinary tract neoplasm; Marjolin's ulcer; Maternal cancer in pregnancy; Medullary carcinoma of breast; Medullary thyroid cancer; Medulloblastoma; Medulloblastoma recurrent; Melanoma recurrent; Meningioma malignant; Mesothelioma malignant; Mesothelioma malignant recurrent; Metaplastic breast carcinoma; Metastases to abdominal cavity; Metastases to abdominal wall; Metastases to adrenals; Metastases to biliary tract; Metastases to bladder; Metastases to bone; Metastases to breast; Metastases to central nervous system; Metastases to chest wall; Metastases to diaphragm; Metastases to Eustachian tube; Metastases to eye; Metastases to fallopian tube; Metastases to gallbladder; Metastases to gastrointestinal tract; Metastases to heart; Metastases to kidney; Metastases to larynx; Metastases to liver; Metastases to lung; Metastases to meninges; Metastases to mouth; Metastases to muscle; Metastases to nasal sinuses; Metastases to neck; Metastases to nervous system; Metastases to oesophagus; Metastases to ovary; Metastases to pancreas; Metastases to pelvis; Metastases to penis; Metastases to perineum; Metastases to peripheral nervous system; Metastases to peripheral vascular system; Metastases to peritoneum; Metastases to pharynx; Metastases to pituitary gland; Metastases to placenta; Metastases to pleura; Metastases to prostate; Metastases to rectum; Metastases to reproductive organ; Metastases to retroperitoneum; Metastases to salivary gland; Metastases to skin; Metastases to soft tissue; Metastases to spinal cord; Metastases to spine; Metastases to stomach; Metastases to testicle; Metastases to the mediastinum; Metastases to the respiratory system; Metastases to thorax; Metastases to thyroid; Metastases to tonsils; Metastases to trachea; Metastases to urinary tract; Metastases to uterus; Metastases to vagina; Metastasis; Metastatic bronchial carcinoma; Metastatic carcinoid tumour; Metastatic carcinoma of the bladder; Metastatic choriocarcinoma; Metastatic gastric cancer; Metastatic glioma; Metastatic glucagonoma; Metastatic malignant melanoma; Metastatic neoplasm; Metastatic nervous system neoplasm; Metastatic ocular melanoma; Metastatic renal cell carcinoma; Metastatic salivary gland cancer; Metastatic squamous cell carcinoma; Metastatic uterine cancer; Microsatellite instability cancer; Mismatch repair cancer syndrome; Mixed adenoneuroendocrine carcinoma; Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma; Mixed-type liposarcoma; Mucinous adenocarcinoma of appendix; Mucinous breast carcinoma; Mucinous cystadenocarcinoma ovary; Mucinous endometrial carcinoma; Mucoepidermoid carcinoma; Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland; Musculoskeletal cancer; Myxofibrosarcoma; Myxoid liposarcoma; Naevoid melanoma;

Nasal cavity cancer; Nasal sinus cancer; Nasopharyngeal cancer; Nasopharyngeal cancer metastatic; Nasopharyngeal cancer recurrent; Nasopharyngeal cancer stage 0; Nasopharyngeal cancer stage I; Nasopharyngeal cancer stage II; Nasopharyngeal cancer stage III; Nasopharyngeal cancer stage IV; Neonatal neuroblastoma; Neoplasm malignant; Nephroblastoma; Neuroblastoma; Neuroblastoma recurrent; Neuroendocrine breast tumour; Neuroendocrine carcinoma; Neuroendocrine carcinoma metastatic; Neuroendocrine carcinoma of prostate; Neuroendocrine carcinoma of the bladder; Neuroendocrine carcinoma of the skin; Neuroendocrine tumour; Neuroendocrine tumour of the lung; Neuroendocrine tumour of the lung metastatic; Neurofibrosarcoma; Neurofibrosarcoma metastatic; Neurofibrosarcoma recurrent; Nodular melanoma; Nongerminomatous germ cell tumour of the CNS; Nonkeratinising carcinoma of nasopharynx; Non-renal cell carcinoma of kidney; Non-small cell lung cancer; Non-small cell lung cancer metastatic; Non-small cell lung cancer recurrent; Non-small cell lung cancer stage 0; Non-small cell lung cancer stage I; Non-small cell lung cancer stage II; Non-small cell lung cancer stage III; Non-small cell lung cancer stage IIIA; Non-small cell lung cancer stage IIIB; Non-small cell lung cancer stage IV; NUT midline carcinoma; Ocular cancer metastatic; Ocular haemangiopericytoma; Oesophageal adenocarcinoma; Oesophageal adenocarcinoma recurrent; Oesophageal adenocarcinoma stage 0; Oesophageal adenocarcinoma stage I; Oesophageal adenocarcinoma stage II; Oesophageal adenocarcinoma stage III; Oesophageal adenocarcinoma stage IV; Oesophageal adenosquamous carcinoma; Oesophageal cancer metastatic; Oesophageal carcinoma; Oesophageal carcinoma recurrent; Oesophageal carcinoma stage 0; Oesophageal squamous cell carcinoma; Oesophageal squamous cell carcinoma metastatic; Oesophageal squamous cell carcinoma recurrent; Oesophageal squamous cell carcinoma stage 0; Oesophageal squamous cell carcinoma stage I; Oesophageal squamous cell carcinoma stage II; Oesophageal squamous cell carcinoma stage III; Oesophageal squamous cell carcinoma stage IV; Oligoastrocytoma; Oligodendroglioma; Optic glioma; Oral cavity cancer metastatic; Oropharyngeal cancer; Oropharyngeal cancer recurrent; Oropharyngeal cancer stage 0; Oropharyngeal cancer stage I; Oropharyngeal cancer stage II; Oropharyngeal cancer stage III; Oropharyngeal cancer stage IV; Oropharyngeal lymphoepithelioma; Oropharyngeal squamous cell carcinoma; Osteosarcoma; Osteosarcoma metastatic; Osteosarcoma recurrent; Otic cancer metastatic; Ovarian cancer; Ovarian cancer metastatic; Ovarian cancer recurrent; Ovarian cancer stage I; Ovarian cancer stage II; Ovarian cancer stage III; Ovarian cancer stage IV; Ovarian clear cell carcinoma; Ovarian dysgerminoma stage I; Ovarian dysgerminoma stage II; Ovarian dysgerminoma stage III; Ovarian dysgerminoma stage IV; Ovarian dysgerminoma stage unspecified; Ovarian embryonal carcinoma; Ovarian endometrioid carcinoma; Ovarian epithelial cancer; Ovarian epithelial cancer metastatic; Ovarian epithelial cancer recurrent; Ovarian epithelial cancer stage I; Ovarian epithelial cancer stage II; Ovarian epithelial cancer stage III; Ovarian epithelial cancer stage IV; Ovarian germ cell cancer; Ovarian germ cell cancer stage I; Ovarian germ cell cancer stage II; Ovarian germ cell cancer stage III; Ovarian germ cell cancer stage IV; Ovarian germ cell choriocarcinoma; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage I; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage II; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage III; Ovarian germ cell choriocarcinoma stage IV; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage I; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage II; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage III; Ovarian germ cell embryonal carcinoma stage IV; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour; Ovarian germ

cell endodermal sinus tumour stage I; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage II; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage III; Ovarian germ cell endodermal sinus tumour stage IV; Ovarian germ cell polyembryoma; Ovarian germ cell polyembryoma stage I; Ovarian germ cell polyembryoma stage II; Ovarian germ cell polyembryoma stage III; Ovarian germ cell polyembryoma stage IV; Ovarian germ cell teratoma; Ovarian germ cell teratoma stage I; Ovarian germ cell teratoma stage II; Ovarian germ cell teratoma stage III; Ovarian germ cell teratoma stage IV; Ovarian germ cell tumour mixed; Ovarian granulosa-theca cell tumour; Ovarian low malignant potential tumour; Ovarian melanoma; Ovarian stromal cancer; Paget's disease of nipple; Paget's disease of penis; Paget's disease of the vulva; Pancoast's tumour; Pancreatic carcinoma; Pancreatic carcinoma metastatic; Pancreatic carcinoma recurrent; Pancreatic carcinoma stage 0; Pancreatic carcinoma stage I; Pancreatic carcinoma stage II; Pancreatic carcinoma stage III; Pancreatic carcinoma stage IV; Pancreatic neuroendocrine tumour; Pancreatic neuroendocrine tumour metastatic; Pancreatic sarcoma; Pancreatoblastoma; Papillary renal cell carcinoma; Papillary serous endometrial carcinoma; Papillary thyroid cancer; Paraganglion neoplasm malignant; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm recurrent; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage 0; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage I; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage II; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage III; Paranasal sinus and nasal cavity malignant neoplasm stage IV; Parathyroid tumour malignant; Penile cancer; Penile squamous cell carcinoma; Penis carcinoma metastatic; Penis carcinoma recurrent; Penis carcinoma stage I; Penis carcinoma stage II; Penis carcinoma stage III; Penis carcinoma stage IV; Pericardial mesothelioma malignant; Pericardial mesothelioma malignant recurrent; Peripheral neuroepithelioma of bone; Peripheral neuroepithelioma of bone metastatic; Peripheral neuroepithelioma of bone recurrent; Peripheral neuroepithelioma of soft tissue; Peripheral primitive neuroectodermal bone tumour; Peripheral primitive neuroectodermal tumour of soft tissue; Peritoneal carcinoma metastatic; Peritoneal mesothelioma malignant; Peritoneal mesothelioma malignant recurrent; Peritoneal sarcoma; Pheochromocytoma malignant; Pharyngeal cancer; Pharyngeal cancer metastatic; Pharyngeal cancer recurrent; Pharyngeal cancer stage 0; Pharyngeal cancer stage I; Pharyngeal cancer stage II; Pharyngeal cancer stage III; Pharyngeal cancer stage IV; Pilomatrix carcinoma; Pineal germinoma; Pineal parenchymal neoplasm malignant; Pinealoblastoma; Pituitary cancer metastatic; Pituitary neoplasm malignant recurrent; Pleomorphic leiomyosarcoma; Pleomorphic liposarcoma; Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma; Pleural mesothelioma; Pleural mesothelioma malignant; Pleural mesothelioma malignant recurrent; Pleural sarcoma; Pleuropulmonary blastoma; Poorly differentiated thyroid carcinoma; Porocarcinoma; Postcrioid cancer; Primary pulmonary melanoma; Primitive neuroectodermal tumour; Primitive neuroectodermal tumour metastatic; Prostate cancer; Prostate cancer metastatic; Prostate cancer recurrent; Prostate cancer stage 0; Prostate cancer stage I; Prostate cancer stage II; Prostate cancer stage III; Prostate cancer stage IV; Pseudosarcoma; Queyrat erythroplasia; Rectal adenocarcinoma; Rectal cancer; Rectal cancer metastatic; Rectal cancer recurrent; Rectal cancer stage 0; Rectal cancer stage I; Rectal cancer stage II; Rectal cancer stage III; Rectal cancer stage IV; Rectosigmoid cancer; Rectosigmoid cancer metastatic; Rectosigmoid cancer recurrent; Rectosigmoid cancer stage 0; Rectosigmoid cancer stage I; Rectosigmoid cancer stage II; Rectosigmoid cancer stage III; Rectosigmoid cancer stage IV; Recurrent cancer;

Refractory cancer; Renal cancer; Renal cancer metastatic; Renal cancer recurrent; Renal cancer stage I; Renal cancer stage II; Renal cancer stage III; Renal cancer stage IV; Renal cell carcinoma; Renal cell carcinoma recurrent; Renal cell carcinoma stage I; Renal cell carcinoma stage II; Renal cell carcinoma stage III; Renal cell carcinoma stage IV; Respiratory tract carcinoma in situ; Retinal melanoma; Retinoblastoma; Retroperitoneal cancer; Retroperitoneal neoplasm metastatic; Rhabdoid tumour; Rhabdoid tumour of the kidney; Rhabdomyosarcoma; Rhabdomyosarcoma recurrent; Round cell liposarcoma; Salivary gland cancer; Salivary gland cancer recurrent; Salivary gland cancer stage 0; Salivary gland cancer stage I; Salivary gland cancer stage II; Salivary gland cancer stage III; Salivary gland cancer stage IV; Sarcoma; Sarcoma metastatic; Sarcoma of skin; Sarcoma uterus; Sarcomatoid carcinoma; Sarcomatoid carcinoma of the lung; Sarcomatoid mesothelioma; Sarcomatosis; Scrotal cancer; Sebaceous carcinoma; Second primary malignancy; Seminoma; Serous cystadenocarcinoma ovary; Signet-ring cell carcinoma; Sinus cancer metastatic; Skin angiosarcoma; Skin cancer; Skin cancer metastatic; Skin squamous cell carcinoma metastatic; Skin squamous cell carcinoma recurrent; Small cell carcinoma; Small cell carcinoma of the cervix; Small cell lung cancer; Small cell lung cancer extensive stage; Small cell lung cancer limited stage; Small cell lung cancer metastatic; Small cell lung cancer recurrent; Small intestine adenocarcinoma; Small intestine carcinoma; Small intestine carcinoma metastatic; Small intestine carcinoma recurrent; Small intestine carcinoma stage 0; Small intestine carcinoma stage I; Small intestine carcinoma stage II; Small intestine carcinoma stage III; Small intestine carcinoma stage IV; Small intestine leiomyosarcoma; Soft tissue sarcoma; Solid pseudopapillary tumour of the pancreas; Spermatocytic seminoma; Spinal meningioma malignant; Spindle cell sarcoma; Squamous cell breast carcinoma; Squamous cell carcinoma; Squamous cell carcinoma of head and neck; Squamous cell carcinoma of lung; Squamous cell carcinoma of pharynx; Squamous cell carcinoma of skin; Squamous cell carcinoma of the cervix; Squamous cell carcinoma of the hypopharynx; Squamous cell carcinoma of the oral cavity; Squamous cell carcinoma of the parotid gland; Squamous cell carcinoma of the tongue; Squamous cell carcinoma of the vagina; Squamous cell carcinoma of the vulva; Squamous endometrial carcinoma; Stewart-Treves syndrome; Superficial spreading melanoma stage I; Superficial spreading melanoma stage II; Superficial spreading melanoma stage III; Superficial spreading melanoma stage IV; Superficial spreading melanoma stage unspecified; Synovial sarcoma; Synovial sarcoma metastatic; Synovial sarcoma recurrent; Testicular cancer metastatic; Testicular choriocarcinoma; Testicular choriocarcinoma recurrent; Testicular choriocarcinoma stage I; Testicular choriocarcinoma stage II; Testicular choriocarcinoma stage III; Testicular embryonal carcinoma; Testicular embryonal carcinoma stage I; Testicular embryonal carcinoma stage II; Testicular embryonal carcinoma stage III; Testicular germ cell cancer; Testicular germ cell cancer metastatic; Testicular germ cell tumour mixed; Testicular germ cell tumour mixed stage I; Testicular germ cell tumour mixed stage II; Testicular germ cell tumour mixed stage III; Testicular leiomyosarcoma; Testicular malignant teratoma; Testicular malignant teratoma stage I; Testicular malignant teratoma stage II; Testicular malignant teratoma stage III; Testicular seminoma (pure); Testicular seminoma (pure) stage I; Testicular seminoma (pure) stage II; Testicular seminoma (pure) stage III; Testicular yolk sac tumour; Testicular yolk sac tumour stage I; Testicular yolk sac tumour stage II; Testicular yolk sac tumour stage III; Testis cancer; Testis cancer recurrent; Throat cancer; Thyroid cancer; Thyroid cancer metastatic; Thyroid

cancer recurrent; Thyroid cancer stage 0; Thyroid cancer stage I; Thyroid cancer stage II; Thyroid cancer stage III; Thyroid cancer stage IV; Tongue cancer metastatic; Tongue cancer recurrent; Tongue carcinoma stage 0; Tongue carcinoma stage I; Tongue carcinoma stage II; Tongue carcinoma stage III; Tongue carcinoma stage IV; Tongue neoplasm malignant stage unspecified; Tonsil cancer; Tonsil cancer metastatic; Tracheal cancer; Transitional cell cancer of renal pelvis and ureter metastatic; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter localised; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter recurrent; Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter regional; Transitional cell carcinoma; Transitional cell carcinoma metastatic; Transitional cell carcinoma recurrent; Transitional cell carcinoma urethra; Trichoblastic carcinoma; Triple negative breast cancer; Triple positive breast cancer; Tubular breast carcinoma; Tumour budding; Undifferentiated carcinoma of colon; Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma; Undifferentiated sarcoma; Ureteric cancer; Ureteric cancer local; Ureteric cancer metastatic; Ureteric cancer recurrent; Ureteric cancer regional; Urethral cancer; Urethral cancer metastatic; Urethral cancer recurrent; Urethral melanoma metastatic; Urinary bladder sarcoma; Urinary tract carcinoma in situ; Uterine cancer; Uterine carcinoma in situ; Uterine leiomyosarcoma; Uveal melanoma; Vaginal adenocarcinoma; Vaginal cancer; Vaginal cancer metastatic; Vaginal cancer recurrent; Vaginal cancer stage 0; Vaginal cancer stage I; Vaginal cancer stage II; Vaginal cancer stage III; Vaginal cancer stage IVA; Vaginal cancer stage IVB; Vulval cancer; Vulval cancer metastatic; Vulval cancer recurrent; Vulval cancer stage 0; Vulval cancer stage I; Vulval cancer stage II; Vulval cancer stage III; Vulval cancer stage IV; Vulvar adenocarcinoma; Vulvar basal cell carcinoma; Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer; Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder; Good syndrome; Haematopoietic neoplasm; Langerhans' cell histiocytosis; Large granular lymphocytosis; Lymphatic system neoplasm; Lymphoproliferative disorder; Lymphoproliferative disorder in remission; Myeloproliferative neoplasm; Neoplasm of thymus; Post transplant lymphoproliferative disorder; Splenic neoplasm malignancy unspecified; Systemic mastocytosis; Thymoma; Abdominal neoplasm; Abdominal wall neoplasm; ACTH-producing pituitary tumour; Adrenal neoplasm; Anal neoplasm; APUDoma; Astroblastoma; Atypical fibroxanthoma; Biliary neoplasm; Bladder neoplasm; Bone giant cell tumour; Bone neoplasm; Borderline mucinous tumour of ovary; Borderline ovarian tumour; Borderline serous tumour of ovary; Brain neoplasm; Brain teratoma; Breast neoplasm; Brenner tumour; Bronchial neoplasm; Cardiac neoplasm unspecified; Cardiac teratoma; Cartilage neoplasm; Central nervous system neoplasm; Cerebellar tumour; Cerebellopontine angle tumour; Cervix neoplasm; Chest wall tumour; Choroid neoplasm; Colon neoplasm; Congenital neoplasm; Congenital teratoma; Conjunctival neoplasm; Conjunctival primary acquired melanosis; Connective tissue neoplasm; Diaphragm neoplasm; Duodenal neoplasm; Dysplastic naevus syndrome; Ear neoplasm; Endocrine neoplasm; Endometrial neoplasm; Ependymoma; Epididymal neoplasm; Extradural neoplasm; Eyelid tumour; Fallopian tube neoplasm; Female reproductive neoplasm; Gallbladder neoplasm; Gastric neoplasm; Gastrinoma; Gastrointestinal neoplasm; Gastrointestinal submucosal tumour; Genitourinary tract neoplasm; Germ cell neoplasm; Granular cell tumour; Granulosa cell tumour of the testis; Growth hormone-producing pituitary tumour; Hepatic neoplasm; Hepatobiliary neoplasm; Hormone-secreting ovarian tumour; Hypopharyngeal neoplasm; Insulinoma; Iris neoplasm; Joint neoplasm;

Lacrimal duct neoplasm; Lacrimal gland neoplasm; Laryngeal neoplasm; Lip neoplasm; Lung neoplasm; Male reproductive tract neoplasm; Maxillofacial sinus neoplasm; Mediastinum neoplasm; Meningeal neoplasm; Mesenteric neoplasm; Mesothelioma; Mueller's mixed tumour; Muscle neoplasm; Nasal neoplasm; Nasopharyngeal tumour; Neoplasm; Neoplasm of appendix; Neoplasm of cornea unspecified malignancy; Neoplasm of orbit; Neoplasm prostate; Neoplasm recurrence; Neoplasm skin; Nervous system neoplasm; Neuroectodermal neoplasm; Neurogenic tumour; Neurotensinoma; Nipple neoplasm; Non-secretory adenoma of pituitary; Ocular neoplasm; Oesophageal neoplasm; Optic nerve neoplasm; Oral neoplasm; Oropharyngeal neoplasm; Ovarian germ cell tumour; Ovarian granulosa cell tumour; Ovarian neoplasm; Ovarian Sertoli-Leydig cell tumour; Ovarian theca cell tumour; Pancreatic neoplasm; Paraganglion neoplasm; Paranasal sinus neoplasm; Parathyroid tumour; Pelvic neoplasm; Penile neoplasm; Pericardial neoplasm; Peripheral nervous system neoplasm; Peritoneal neoplasm; Phaeochromocytoma; Pharyngeal neoplasm; Phyllodes tumour; Pineal neoplasm; Pinealoma; Pituitary tumour; Pituitary tumour recurrent; Placental neoplasm; Pleomorphic adenoma; Pleural neoplasm; Prolactin-producing pituitary tumour; Rectal neoplasm; Renal neoplasm; Respiratory tract neoplasm; Retinal neoplasm; Retro-orbital neoplasm; Retroperitoneal neoplasm; Salivary gland neoplasm; Secretory adenoma of pituitary; Sertoli cell testicular tumour; Skin neoplasm bleeding; Smooth muscle cell neoplasm; Soft tissue neoplasm; Solitary fibrous tumour; Somatostatinoma; Spinal cord neoplasm; Tendon neoplasm; Teratoma; Testicular germ cell tumour; Testicular neoplasm; Thyroid neoplasm; Thyroid stimulating hormone-producing pituitary tumour; Tongue neoplasm; Tonsillar neoplasm; Tracheal neoplasm; Transdifferentiation of neoplasm; Tumour of ampulla of Vater; Ureteral neoplasm; Urethral neoplasm; Urinary tract neoplasm; Uterine neoplasm; Vaginal neoplasm; Vascular neoplasm; Vipoma; Vocal cord neoplasm; Vulval neoplasm; Yolk sac tumour site unspecified; Alpha 1 foetoprotein abnormal; Alpha 1 foetoprotein increased; Alpha-L-fucosidase increased; Angiogenesis biomarker increased; Blood chromogranin A increased; Carbohydrate antigen 125 increased; Carbohydrate antigen 15-3 increased; Carbohydrate antigen 19-9 increased; Carbohydrate antigen 27.29 increased; Carbohydrate antigen 50 increased; Carbohydrate antigen 549 increased; Carbohydrate antigen 72-4; Carbohydrate antigen 72-4 increased; Carcinoembryonic antigen decreased; Carcinoembryonic antigen increased; CD20 antigen positive; CD25 antigen positive; CD30 expression; Cell marker increased; C-kit gene negative; Cytokeratin 18 increased; Cytokeratin 19 increased; Fms-like tyrosine kinase 3 positive; Free prostate-specific antigen increased; Free prostate-specific antigen positive; Gastrin-releasing peptide precursor increased; Human chorionic gonadotropin increased; Human chorionic gonadotropin positive; Human epidermal growth factor receptor increased; Isocitrate dehydrogenase gene mutation; NMP22 test abnormal; Oestrogen receptor assay positive; Pancreastatin abnormal; Pancreastatin increased; Pepsinogen test positive; Philadelphia chromosome positive; PML/RAR alpha expression; Progesterone receptor assay positive; Prostatic specific antigen abnormal; Prostatic specific antigen increased; Squamous cell carcinoma antigen increased; Tissue polypeptide antigen increased; Tumour marker abnormal; Tumour marker decreased; Tumour marker increased

Schwerwiegende Infektionen

Infections and Infestations

Anhang 4-K: Zusatzanalysen zu Unerwünschten Ereignissen

Schwere UE ohne MedDRA PT “Lymphopenien” und ohne MedDRA PT “verminderte Lymphozyten-Werte” bzw. ohne Ereignisse des Unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse “Zytopenien” (gepoolte Analyse)

	Behandlungsgruppen		Ublituximab vs. Teriflunomid		
	Ublituximab	Teriflunomid	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
ULTIMATE I und II	N = 545	N = 548			
Schwere UE^a, n (%)				p-Wert	
ohne MedDRA PT “Lymphopenien” und ohne MedDRA PT “verminderte Lymphozyten- Werte”	77 (14,1)	74 (13,5)	1,05 [0,78; 1,41]	1,05 [0,75; 1,49]	0,62 [-3,47; 4,72]
				0,793	
ohne Ereignisse des Unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse “Zytopenien”	63 (11,6)	66 (12,0)	0,96 [0,69; 1,33]	0,95 [0,66; 1,38]	-0,48 [-4,31; 3,34]
				0,851	
Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: CTCAE-Grade 3 und höher.					

**Überschneidung von schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen
(gepoolte Analyse)**

Ublituximab-Behandlungsarm

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 31 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 57 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 62 ¹
Dictionary-Derived Term			
Anaphylactic reaction	1	1	1
Bronchospasm	1		
Central nervous system enteroviral infection	1	1	1
Chronic hepatitis B	1	1	1
Decreased activity	1	1	
Diarrhoea	1		1
Dysaesthesia	1	1	
Encephalitis	1	1	1
Fatigue	1	1	
Febrile neutropenia	1	1	1
Femoral neck fracture	1	1	1
Gastric ulcer	1		
Hepatitis toxic	1		
Hydrothorax	1		
Hypersensitivity	1	1	
Infusion related reaction	1	1	1
Left ventricular hypertrophy	1		
Lymphopenia	1		1
Meningoencephalitis viral	1	1	1
Muscular weakness	1	1	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 31 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 57 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 62 ¹
Myalgia	1	1	
Myocardial ischaemia	1		
Neutropenia	1	1	1
Oedema peripheral	1		
Palpitations	1		
Pancreatitis haemorrhagic	1		
Pneumonia	1	1	1
Pulmonary tuberculosis	1	1	
Rash maculo-papular	1		
Toxic skin eruption	1		
Tracheobronchitis	1		
Abdominal hernia		1	
Acute sinusitis		1	1
Affective disorder		1	
Appendicitis		1	1
Bone marrow toxicity		1	1
Bullous erysipelas		1	1
Complicated appendicitis		1	
Concussion		1	
Coordination abnormal		1	
COVID-19 pneumonia		1	1
Deep vein thrombosis		1	
Desmoid tumour		1	
Dizziness		1	

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 31 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 57 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 62 ¹
Ectopic pregnancy		1	1
Endometrial stromal sarcoma		1	
Epididymitis		1	
Gastrointestinal infection		1	
Glaucoma		1	
Hyperkalaemia		1	1
Lymphocyte count decreased		1	1
Measles		1	1
Medical device removal		1	1
Mental disorder		1	1
Musculoskeletal chest pain		1	
Neurological symptom		1	
Ovarian cyst		1	
Ovarian cystectomy		1	
Pancreatitis chronic		1	
Patella fracture		1	1
Peritonsillar abscess		1	1
Pituitary gland operation		1	
Presyncope		1	
Pyrexia		1	1
Salpingitis		1	1
Tibia fracture		1	
Tubulointerstitial nephritis		1	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 31 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 57 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 62 ¹
Upper respiratory tract infection		1	
Uterine cancer		1	1
Uterine leiomyoma		1	
Varicose vein		1	1
Alanine aminotransferase increased			1
Amylase increased			1
Aspartate aminotransferase increased			1
Blood creatinine increased			1
Blood phosphorus decreased			1
Blood potassium increased			1
Blood sodium increased			1
Brain oedema			1
Chills			1
COVID-19			1
Dental caries			1
Electrocardiogram QT prolonged			1
Hepatic enzyme increased			1
Hepatitis			1
Hepatotoxicity			1
Hyperbilirubinaemia			1
Hyperglycaemia			1
Hypernatraemia			1

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 31 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 57 ¹	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N = 62 ¹
Hypophosphataemia			1
Iron deficiency anaemia			1
Lipase increased			1
Musculoskeletal pain			1
Nausea			1
Neutrophil count decreased			1
Pericardial effusion			1
Pneumonia aspiration			1
Pulmonary oedema			1
Respiratory failure			1
Retinal vein thrombosis			1
Thrombophlebitis superficial			1
Transaminases increased			1
Weight increased			1
White blood cell count decreased			1
		¹ n	

Teriflunomid-Behandlungsarm

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 4 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 39 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 60 ¹
Dictionary-Derived Term			
Alanine aminotransferase increased	1		1
Hepatitis toxic	1		1
Lipase increased	1		1
Pyelonephritis chronic	1	1	1
Acoustic neuritis		1	1
Angioedema		1	1
Asthenia		1	
Astigmatism		1	1
Back pain		1	
Bacterial infection		1	1
Bronchitis		1	1
Cataract		1	1
Cerebral infarction		1	1
Cholecystitis chronic		1	
Chronic tonsillitis		1	
Complicated appendicitis		1	1
Concussion		1	
COVID-19 pneumonia		1	1
Epilepsy		1	1
Hand fracture		1	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 4 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 39 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 60 ¹
Hyperthyroidism		1	
Intervertebral disc disorder		1	1
Lyme disease		1	
Muscular weakness		1	
Neurological symptom		1	1
Oesophageal achalasia		1	1
Ovarian cyst ruptured		1	1
Pancreatitis acute		1	
Periodontitis		1	
Peritonitis		1	1
Pilonidal cyst		1	1
Pneumonia		1	1
Psychotic disorder		1	
Pyelonephritis acute		1	1
Renal colic		1	1
Retinal degeneration		1	1
Rosacea		1	
Septic shock		1	1
Tooth abscess		1	1
Tremor		1	
Urinary tract infection		1	1
Uterine haemorrhage		1	
Abdominal pain lower			1

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 4 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 39 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 60 ¹
Abdominal pain upper			1
Acute respiratory failure			1
Amenorrhoea			1
Anaemia			1
Aspartate aminotransferase increased			1
Blood creatinine increased			1
Cervical dysplasia			1
Deafness neurosensory			1
Dental caries			1
Drug hypersensitivity			1
Erectile dysfunction			1
Gastrointestinal infection			1
Haemoglobin decreased			1
Hepatotoxicity			1
Hyperkalaemia			1
Hypernatraemia			1
Hypersensitivity			1
Hypertension			1
Hypocalcaemia			1
Hypomagnesaemia			1
Liver function test increased			1
Lymphopenia			1

Characteristic	Permanent discontinuation	Serious	Severe
	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 4 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 39 ¹	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N = 60 ¹
Neutropenia			1
Neutrophilia			1
Pancreatic toxicity			1
Pancreatitis chronic			1
Syncope			1
Thrombocytopenia			1
Transaminases increased			1
Weight decreased			1
Weight increased			1
¹ n			

Beide Behandlungsarme zusammen

Characteristic	Permanent discontinuation, N = 34 ¹	Serious, N = 90 ¹	Severe, N = 108 ¹
Dictionary-Derived Term			
Abdominal hernia	0	1	0
Abdominal pain lower	0	0	1
Abdominal pain upper	0	0	1
Acoustic neuritis	0	1	1
Acute respiratory failure	0	0	1
Acute sinusitis	0	1	1
Affective disorder	0	1	0
Alanine aminotransferase increased	1	0	1
Amenorrhoea	0	0	1
Amylase increased	0	0	1
Anaemia	0	0	1
Anaphylactic reaction	1	1	1
Angioedema	0	1	1
Appendicitis	0	1	1
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1
Asthenia	0	1	0
Astigmatism	0	1	1
Back pain	0	1	0
Bacterial infection	0	1	1
Blood creatinine increased	0	0	1
Blood phosphorus decreased	0	0	1
Blood potassium increased	0	0	1
Blood sodium increased	0	0	1
Bone marrow toxicity	0	1	1
Brain oedema	0	0	1
Bronchitis	0	1	1
Bronchospasm	1	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation, N = 34 ¹	Serious, N = 90 ¹	Severe, N = 108 ¹
Bullous erysipelas	0	1	1
Cataract	0	1	1
Central nervous system enteroviral infection	1	1	1
Cerebral infarction	0	1	1
Cervical dysplasia	0	0	1
Chills	0	0	1
Cholecystitis chronic	0	1	0
Chronic hepatitis B	1	1	1
Chronic tonsillitis	0	1	0
Complicated appendicitis	0	1	1
Concussion	0	1	0
Coordination abnormal	0	1	0
COVID-19	0	0	1
COVID-19 pneumonia	0	1	1
Deafness neurosensory	0	0	1
Decreased activity	1	1	0
Deep vein thrombosis	0	1	0
Dental caries	0	0	1
Desmoid tumour	0	1	0
Diarrhoea	1	0	1
Dizziness	0	1	0
Drug hypersensitivity	0	0	1
Dysaesthesia	1	1	0
Ectopic pregnancy	0	1	1
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1
Encephalitis	1	1	1
Endometrial stromal sarcoma	0	1	0
Epididymitis	0	1	0
Epilepsy	0	1	1
Erectile dysfunction	0	0	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation, N = 34 ¹	Serious, N = 90 ¹	Severe, N = 108 ¹
Fatigue	1	1	0
Febrile neutropenia	1	1	1
Femoral neck fracture	1	1	1
Gastric ulcer	1	0	0
Gastrointestinal infection	0	1	1
Glaucoma	0	1	0
Haemoglobin decreased	0	0	1
Hand fracture	0	1	1
Hepatic enzyme increased	0	0	1
Hepatitis	0	0	1
Hepatitis toxic	1	0	1
Hepatotoxicity	0	0	1
Hydrothorax	1	0	0
Hyperbilirubinaemia	0	0	1
Hyperglycaemia	0	0	1
Hyperkalaemia	0	1	1
Hypernatraemia	0	0	1
Hypersensitivity	1	1	1
Hypertension	0	0	1
Hyperthyroidism	0	1	0
Hypocalcaemia	0	0	1
Hypomagnesaemia	0	0	1
Hypophosphataemia	0	0	1
Infusion related reaction	1	1	1
Intervertebral disc disorder	0	1	1
Iron deficiency anaemia	0	0	1
Left ventricular hypertrophy	1	0	0
Lipase increased	1	0	1
Liver function test increased	0	0	1
Lyme disease	0	1	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation, N = 34 ¹	Serious, N = 90 ¹	Severe, N = 108 ¹
Lymphocyte count decreased	0	1	1
Lymphopenia	1	0	1
Measles	0	1	1
Medical device removal	0	1	1
Meningoencephalitis viral	1	1	1
Mental disorder	0	1	1
Muscular weakness	1	1	0
Musculoskeletal chest pain	0	1	0
Musculoskeletal pain	0	0	1
Myalgia	1	1	0
Myocardial ischaemia	1	0	0
Nausea	0	0	1
Neurological symptom	0	1	1
Neutropenia	1	1	1
Neutrophil count decreased	0	0	1
Neutrophilia	0	0	1
Oedema peripheral	1	0	0
Oesophageal achalasia	0	1	1
Ovarian cyst	0	1	0
Ovarian cyst ruptured	0	1	1
Ovarian cystectomy	0	1	0
Palpitations	1	0	0
Pancreatic toxicity	0	0	1
Pancreatitis acute	0	1	0
Pancreatitis chronic	0	1	1
Pancreatitis haemorrhagic	1	0	0
Patella fracture	0	1	1
Pericardial effusion	0	0	1
Periodontitis	0	1	0
Peritonitis	0	1	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation, N = 34 ¹	Serious, N = 90 ¹	Severe, N = 108 ¹
Peritonsillar abscess	0	1	1
Pilonidal cyst	0	1	1
Pituitary gland operation	0	1	0
Pneumonia	1	1	1
Pneumonia aspiration	0	0	1
Presyncope	0	1	0
Psychotic disorder	0	1	0
Pulmonary oedema	0	0	1
Pulmonary tuberculosis	1	1	0
Pyelonephritis acute	0	1	1
Pyelonephritis chronic	1	1	1
Pyrexia	0	1	1
Rash maculo-papular	1	0	0
Renal colic	0	1	1
Respiratory failure	0	0	1
Retinal degeneration	0	1	1
Retinal vein thrombosis	0	0	1
Rosacea	0	1	0
Salpingitis	0	1	1
Septic shock	0	1	1
Syncope	0	0	1
Thrombocytopenia	0	0	1
Thrombophlebitis superficial	0	0	1
Tibia fracture	0	1	0
Tooth abscess	0	1	1
Toxic skin eruption	1	0	0
Tracheobronchitis	1	0	0
Transaminases increased	0	0	1
Tremor	0	1	0
Tubulointerstitial nephritis	0	1	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Characteristic	Permanent discontinuation, N = 34 ¹	Serious, N = 90 ¹	Severe, N = 108 ¹
Upper respiratory tract infection	0	1	0
Urinary tract infection	0	1	1
Uterine cancer	0	1	1
Uterine haemorrhage	0	1	0
Uterine leiomyoma	0	1	0
Varicose vein	0	1	1
Weight decreased	0	0	1
Weight increased	0	0	1
White blood cell count decreased	0	0	1

¹n;

Zytopenien

Im Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse "Zytopenien (gesamt)" enthaltene MedDRA Preferred Terms

Category: ANY**Ultimate 1 + Ultimate 2: SOC/PT TEAESI**

System Organ Class / Preferred Term	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=545	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=548	Overall, N=1093
ANY CYTOPENIAS	140(25,7%)	89(16,2%)	229(21%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	84(15,4%)	64(11,7%)	148(13,5%)
Anaemia	16(2,9%)	21(3,8%)	37(3,4%)
Bone Marrow Toxicity	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Febrile Neutropenia	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Leukopenia	11(2%)	19(3,5%)	30(2,7%)
Lymphopenia	53(9,7%)	6(1,1%)	59(5,4%)
Microcytic Anaemia	0(0%)	1(0,2%)	1(0,1%)
Neutropenia	18(3,3%)	23(4,2%)	41(3,8%)
Thrombocytopenia	4(0,7%)	8(1,5%)	12(1,1%)
INVESTIGATIONS	60(11%)	31(5,7%)	91(8,3%)
Haemoglobin Decreased	0(0%)	2(0,4%)	2(0,2%)
Lymphocyte Count Decreased	49(9%)	10(1,8%)	59(5,4%)
Neutrophil Count Decreased	9(1,7%)	6(1,1%)	15(1,4%)
Platelet Count Decreased	1(0,2%)	7(1,3%)	8(0,7%)
White Blood Cell Count Decreased	7(1,3%)	15(2,7%)	22(2%)

Im Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse "Zytopenien (schwer)" enthaltene MedDRA Preferred Terms

Category: SEVERE

Ultimate 1 + Ultimate 2: SOC/PT TEAESI

System Organ Class / Preferred Term	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=545	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=548	Overall, N=1093
ANY CYTOPENIAS	66(12,1%)	13(2,4%)	79(7,2%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	33(6,1%)	12(2,2%)	45(4,1%)
Anaemia	0(0%)	2(0,4%)	2(0,2%)
Bone Marrow Toxicity	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Febrile Neutropenia	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Lymphopenia	22(4%)	3(0,5%)	25(2,3%)
Neutropenia	11(2%)	6(1,1%)	17(1,6%)
Thrombocytopenia	0(0%)	1(0,2%)	1(0,1%)
INVESTIGATIONS	33(6,1%)	1(0,2%)	34(3,1%)
Haemoglobin Decreased	0(0%)	1(0,2%)	1(0,1%)
Lymphocyte Count Decreased	30(5,5%)	0(0%)	30(2,7%)
Neutrophil Count Decreased	3(0,6%)	0(0%)	3(0,3%)
White Blood Cell Count Decreased	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)

*Zeitlicher Verlauf von Zytopenien unter Ublituximab***Number of AE per Week: AESI: Cytopenias Overall**

Weeks	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO
	N	
0	101	12
1	3	1
2	6	12
3	2	0
4	6	5
7	0	1
8	2	13
9	0	3
11	3	1
12	10	5
13	0	1
15	0	1
16	4	4
17	2	0
19	0	2
20	10	2
23	0	2
24	2	7
25	0	1
30	1	0
33	0	1
35	1	3
36	2	10
37	1	0
47	0	5
48	2	13
49	0	1

Weeks	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO
	N	
52	1	0
55	1	0
59	1	4
60	4	4
62	0	1
64	0	1
68	1	0
71	4	2
72	8	12
73	2	0
83	0	8
84	4	6
85	1	1
93	0	3
95	1	10
96	3	7
97	0	1
98	1	0
99	2	2
100	5	3
102	0	1
103	0	1
104	5	3
105	1	0
118	1	0

Number of AE per Week: AESI: Cytopenias Severe

Weeks	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO
	N	
0	52	3
2	2	1
3	1	0
4	0	1
11	1	0
16	2	1
20	1	0
24	2	0
36	1	2
37	1	0
47	0	1
60	2	0
71	0	1
72	1	2
84	1	0
85	1	0
96	1	2
99	1	0
100	1	0
105	1	0
118	1	0

*Studienabbrüche aufgrund des Unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse
“Zytopenien (gesamt)” nach MedDRA SOC und PT*

Category: PERMANENT DISCONTINUATION

Ultimate 1 + Ultimate 2: SOC/PT TEAESI

System Organ Class / Preferred Term	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=545	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=548	Overall, N=1093
ANY CYTOPENIAS	3(0,6%)	0(0%)	3(0,3%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3(0,6%)	0(0%)	3(0,3%)
Febrile Neutropenia	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Lymphopenia	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Neutropenia	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)

Infusionsbedingte Reaktionen

Im Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse "Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)" enthaltene MedDRA Preferred Terms

Category: ANY**Ultimate 1 + Ultimate 2: SOC/PT TEAESI**

System Organ Class / Preferred Term	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=545	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=548	Overall, N=1093
ANY INFUSION RELATED REACTION	263(48,3%)	72(13,1%)	335(30,6%)
CARDIAC DISORDERS	34(6,2%)	11(2%)	45(4,1%)
Palpitations	1(0,2%)	1(0,2%)	2(0,2%)
Sinus Tachycardia	17(3,1%)	5(0,9%)	22(2%)
Tachycardia	16(2,9%)	5(0,9%)	21(1,9%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	34(6,2%)	6(1,1%)	40(3,7%)
Abdominal Distension	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Abdominal Pain	8(1,5%)	0(0%)	8(0,7%)
Abdominal Pain Lower	3(0,6%)	0(0%)	3(0,3%)
Abdominal Pain Upper	5(0,9%)	2(0,4%)	7(0,6%)
Nausea	18(3,3%)	5(0,9%)	23(2,1%)
Vomiting	3(0,6%)	0(0%)	3(0,3%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	146(26,8%)	21(3,8%)	167(15,3%)
Chest Discomfort	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Chest Pain	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Chills	44(8,1%)	3(0,5%)	47(4,3%)
Feeling Cold	2(0,4%)	4(0,7%)	6(0,5%)
Feeling Hot	4(0,7%)	1(0,2%)	5(0,5%)
Hyperthermia	23(4,2%)	2(0,4%)	25(2,3%)
Influenza Like Illness	34(6,2%)	6(1,1%)	40(3,7%)
Pyrexia	53(9,7%)	6(1,1%)	59(5,4%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	7(1,3%)	1(0,2%)	8(0,7%)
Anaphylactic Reaction	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Hypersensitivity	6(1,1%)	1(0,2%)	7(0,6%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	25(4,6%)	3(0,5%)	28(2,6%)
Infusion Related Reaction	25(4,6%)	3(0,5%)	28(2,6%)

System Organ Class / Preferred Term	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=545	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=548	Overall, N=1093
INVESTIGATIONS	22(4%)	5(0,9%)	27(2,5%)
Blood Pressure Increased	1(0,2%)	2(0,4%)	3(0,3%)
Body Temperature Increased	17(3,1%)	3(0,5%)	20(1,8%)
Heart Rate Increased	4(0,7%)	0(0%)	4(0,4%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	4(0,7%)	3(0,5%)	7(0,6%)
Back Pain	4(0,7%)	3(0,5%)	7(0,6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	69(12,7%)	26(4,7%)	95(8,7%)
Dizziness	7(1,3%)	1(0,2%)	8(0,7%)
Headache	56(10,3%)	26(4,7%)	82(7,5%)
Tremor	8(1,5%)	0(0%)	8(0,7%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	25(4,6%)	0(0%)	25(2,3%)
Bronchospasm	4(0,7%)	0(0%)	4(0,4%)
Dyspnoea	6(1,1%)	0(0%)	6(0,5%)
Throat Irritation	14(2,6%)	0(0%)	14(1,3%)
Throat Tightness	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	20(3,7%)	2(0,4%)	22(2%)
Erythema	7(1,3%)	1(0,2%)	8(0,7%)
Pruritus	6(1,1%)	0(0%)	6(0,5%)
Rash	4(0,7%)	1(0,2%)	5(0,5%)
Rash Erythematous	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Rash Macular	2(0,4%)	0(0%)	2(0,2%)
Urticaria	3(0,6%)	0(0%)	3(0,3%)
VASCULAR DISORDERS	12(2,2%)	6(1,1%)	18(1,6%)
Flushing	3(0,6%)	2(0,4%)	5(0,5%)
Hot Flush	0(0%)	1(0,2%)	1(0,1%)
Hyperaemia	4(0,7%)	2(0,4%)	6(0,5%)
Hypertension	5(0,9%)	1(0,2%)	6(0,5%)
Hypotension	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)

*Studienabbrüche aufgrund des Unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse
“Infusionsbedingte Reaktionen (gesamt)” nach MedDRA SOC und PT*

Category: PERMANENT DISCONTINUATION

Ultimate 1 + Ultimate 2: SOC/PT TEAESI

System Organ Class / Preferred Term	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO, N=545	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO, N=548	Overall, N=1093
ANY INFUSION RELATED REACTION	4(0,7%)	0(0%)	4(0,4%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	2(0,4%)	0(0%)	2(0,2%)
Anaphylactic Reaction	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Hypersensitivity	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Infusion Related Reaction	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)
Bronchospasm	1(0,2%)	0(0%)	1(0,1%)

*Zeitlicher Verlauf von infusionsbedingten Reaktionen unter Ublituximab***Number of AE per Week: AESI: IRR Overall**

Weeks	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO
	N	
0	317	54
1	2	0
2	64	27
3	4	1
6	0	1
23	8	0
24	37	3
25	6	1
27	0	1
47	7	2
48	30	5
49	5	0
50	1	0
71	1	0
72	25	3
73	3	0
74	4	0
75	1	0

*Häufigkeit pro Patient von infusionsbedingten Reaktionen unter Ublituximab***AE Distribution per subject: AESI: IRR Overall**

Number of Occurences	Category	UBLITUXIMAB/ORAL PLACEBO	TERIFLUNOMIDE/IV PLACEBO
1	AESI: IRR Overall	357	78
2	AESI: IRR Overall	49	7
3	AESI: IRR Overall	12	2
4	AESI: IRR Overall	6	0

Rückbildung von infusionsbedingten Reaktionen unter Ublituximab

TRT01P	Category	N Patients with resolved event	N Cases	Minimum time to recovery	Median time to recovery	Average time to recovery	Maximum time to recovery
UBLITUXIMAB/ ORAL PLACEBO	AESI: IRR Overall	263	514	1 days	1.0 days	1.323194 days	8 days

Anhang 4-L: Erkrankungsbezogene Ereignisse (MedDRA Preferred Terms)

Tinnitus; Vertigo; Vertigo Positional; Optic Neuropathy; Vision Blurred; Visual Acuity Reduced; Visual Impairment; Vomiting; Chills; Chronic Fatigue Syndrome; Fatigue; Feeling Cold; Feeling Hot; Feeling Of Body Temperature Change; Gait Disturbance; General Physical Health Deterioration; Hyperthermia; Influenza Like Illness; Malaise; Pain; Pyrexia; Sensation Of Foreign Body; Bronchitis; Sinusitis; Sinusitis Bacterial; Fall; Weight Decreased; Weight Increased; Decreased Appetite; Obesity; Arthralgia; Arthritis; Back Pain; Fibromyalgia; Muscle Fatigue; Muscle Spasms; Muscle Tightness; Muscular Weakness; Musculoskeletal Chest Pain; Musculoskeletal Pain; Musculoskeletal Stiffness; Myalgia; Myofascial Pain Syndrome; Neck Pain; Pain In Extremity; Spinal Pain; Acoustic Neuritis; Anaesthesia; Aphasia; Ataxia; Autonomic Nervous System Imbalance; Balance Disorder; Band Sensation; Brain Oedema; Burning Sensation; Cervicobrachial Syndrome; Cervicogenic Headache; Clumsiness; Coordination Abnormal; Disturbance In Attention; Dizziness; Dysaesthesia; Dysgeusia; Dyskinesia; Head Discomfort; Headache; Hyperaesthesia; Hypoaesthesia; Intercostal Neuralgia; Lhermitte's Sign; Lumbar Radiculopathy; Lumbosacral Radiculopathy; Memory Impairment; Meralgia Paraesthetica; Monoparesis; Muscle Contractions Involuntary; Muscle Spasticity; Myelitis Transverse; Myoclonus; Neuralgia; Neurological Symptom; Neuropathy Peripheral; Optic Neuritis; Paraesthesia; Peripheral Sensory Neuropathy; Peroneal Nerve Palsy; Sensory Disturbance; Taste Disorder; Tension Headache; Tremor; Trigeminal Neuralgia; Vertebrobasilar Insufficiency; Adjustment Disorder; Adjustment Disorder With Anxiety; Adjustment Disorder With Depressed Mood; Affect Lability; Affective Disorder; Agitation; Anxiety; Anxiety Disorder; Confusional State; Depressed Mood; Depression; Fear Of Falling; Insomnia; Irritability; Libido Decreased; Mental Disorder; Mental Disorder Due To A General Medical Condition; Mood Altered; Nervousness; Neurosis; Panic Attack; Persistent Depressive Disorder; Sleep Disorder; Stress; Bladder Discomfort; Incontinence; Neurogenic Bladder; Urinary Hesitation; Urinary Incontinence; Urinary Retention; Urinary Tract Pain; Erectile Dysfunction; Menstruation Irregular; Cough; Dysaesthesia Pharynx; Dysphonia; Nasal Congestion; Oropharyngeal Discomfort; Oropharyngeal Pain; Respiration Abnormal; Respiratory Disorder; Stress At Work; Hot Flush.

Anhang 4-M: Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Siehe separater Anhang 4-M