# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fampridin (Fampyra®)

Biogen Idec GmbH

# Modul 4 A

Zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Multipler Sklerose

> Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	25
4.2 Methodik	
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.3 Informationsbeschaffung	
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
Studien	
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	
4.2.5.3 Meta-Analysen	
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	69
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	71
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	
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3.1 Ergebnisse – RCT	
4.3.1.3.1.1 Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW – RCT	85
4.3.1.3.1.2 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer	
Gehgeschwindigkeit im T25FW – RCT	88

4.3.1.3.1.3	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%) –	
	RCT	91
	Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12 – RCT	
4.3.1.3.1.5	Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score – RCT	99
	Subject Global Impression (SGI) – RCT	
	Clinician Global Impression (CGI) – RCT	
	Unerwünschte Ereignisse – RCT	
	ogruppenanalysen – RCT	113
4.3.1.3.2.1	Kontinuierliche Response im T25FW, stratifiziert nach	
	Geschlecht – RCT	118
4.3.1.3.2.2	Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW, stratifiziert nach Alter – RCT	119
4.3.1.3.2.3	Kontinuierliche Response im T25FW, stratifiziert nach	
	Schweregrad – RCT	121
4.3.1.3.2.4	Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW, stratifiziert nach der	
	Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) –	
	RCT	123
4.3.1.3.2.5		
	Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und	d
	Spasmolytika – RCT	
4.3.1.3.2.6	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer	
	Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach Geschlecht – RCT	125
4.3.1.3.2.7		_
	Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach Alter – RCT	126
4.3.1.3.2.8		
	Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach Schweregrad (EDSS)–	
	RCT	128
4.3.1.3.2.9		
	Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach dem Einsatz	
	krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs)– RCT	130
4.3.1.3.2.10	O Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer	
	Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach der Einnahme	
	krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und	
	Spasmolytika – RCT	. 131
4.3.1.3.2.1	1 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer	101
	Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -Status –	
	RCT	. 132
4.3.1.3.2.13	2 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%),	102
	stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT	133
4.3.1.3.2.13	3 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%),	100
	stratifiziert nach dem Alter – RCT	135
4.3.1.3.2.14	4 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%),	100
	stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS)– RCT	138
4.3.1.3.2.15	5 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%),	
	stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender	
	Medikamente (DMTs)– RCT	140

4.3.1.3.2.16 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%),	
stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender	
Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT 1	41
4.3.1.3.2.17 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%),	
stratifiziert nach dem Responder-Status – RCT 1	43
4.3.1.3.2.18 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12,	
stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT1	44
4.3.1.3.2.19 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12,	
stratifiziert nach dem Alter – RCT	45
4.3.1.3.2.20 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12,	
stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS) – RCT	47
4.3.1.3.2.21 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12,	т,
stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender	
Medikation (DMTs) – RCT1	40
	.47
4.3.1.3.2.22 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender	
	<b>50</b>
Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT	.50
4.3.1.3.2.23 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12,	
stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -Status – RCT	52
4.3.1.3.2.24 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> , stratifiziert	
nach dem Geschlecht – RCT 1	53
4.3.1.3.2.25 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> , stratifiziert	
nach dem Alter – RCT1	55
4.3.1.3.2.26 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> , stratifiziert	
nach dem Schweregrad (EDSS) – RCT1	57
4.3.1.3.2.27 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> , stratifiziert	
nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation	
(DMTs)- RCT	59
4.3.1.3.2.28 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score, stratifiziert	
nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente	
(DMTs) und Spasmolytika – RCT1	60
4.3.1.3.2.29 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT <i>Score</i> , stratifiziert	
nach dem <i>Responder</i> -Status – RCT	62
4.3.1.3.2.30 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem	
Geschlecht – RCT	63
4.3.1.3.2.31 <i>Subject Global Impression</i> (SGI), stratifiziert nach dem Alter –	.00
RCT	64
4.3.1.3.2.32 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem	· U <del>-T</del>
Schweregrad (EDSS)– RCT 1	67
	.07
4.3.1.3.2.33 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem Einsatz	<b>6</b> 0
krankheitsmodifizierender Medikation (DMTs) – RCT	.09
4.3.1.3.2.34 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach der	
Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und	<b>-</b> -
Spasmolytika – RCT	/0
4.3.1.3.2.35 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem	
Responder-Status – RCT	72
4.3.1.3.2.36 Clinician Global Impression (CGI), stratifiziert nach dem	
Geschlecht – RCT1	73

4.3.1.3.2.37 <i>Clinician Global Impression</i> (CGI), stratifiziert nach dem Alter – RCT	
4.3.1.3.2.38 Clinician Global Impression (CGI), stratifiziert nach dem	1 / 1
Schweregrad (EDSS) – RCT	176
4.3.1.3.2.39 Clinician Global Impression (CGI), stratifiziert nach dem	
Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation (DMTs) – RCT	178
4.3.1.3.2.40 <i>Clinician Global Impression</i> (CGI), nach der Einnahme	
krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und	170
Spasmolytika – RCT	
- RCT	
4.3.1.3.2.42 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht –	101
RCT	182
4.3.1.3.2.43 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT	
4.3.1.3.2.44 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Schweregrad	
(EDSS) – RCT	189
4.3.1.3.2.45 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Einsatz	
krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) – RCT	193
4.3.1.3.2.46 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach der Einnahme	
krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und	100
Spasmolytika – RCT	196
4.3.1.3.2.47 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -	100
Status– RCT	
Studien	
4.3.2 Weitere Unterlagen	
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
Vergleiche	204
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	204
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	205
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	200
vergleichende Studien	
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3.1 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	209
Studien	210
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für weitere Untersuchungen.	217
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	220

	4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	. 220
	4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3	3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	. 230
	4.3.2.3.3.1 Ergebnisse – weitere Untersuchungen	. 233
	4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	. 252
4.3.2	2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	. 253
4.4 Abs	schließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	. 254
	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	. 254
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
	und Ausmaß	. 257
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
	Zusatznutzen besteht	. 269
	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
	Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	
_	gründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	
	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	. 270
	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und	
	weiterer Untersuchungen.	. 270
	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
	valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	
	Verwendung von Surrogatendpunkten	
	te der eingeschlossenen Studien	
	Ferenzliste	
	A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	
_	B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	. 305
	C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit	
	chlussgrund	
_	D: Liste der abgebrochenen Studien	
	E: Liste der laufenden Studien	
_	F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	
Anhang 4-0	G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	. 376

### **Tabellenverzeichnis**

Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Fampyra 27
Tabelle 4-2: Darstellung der berücksichtigten Zielgrößen
Tabelle 4-3: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Fampyra
Tabelle 4-4: Darstellung der berücksichtigten Zielgrößen
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-21: Operationalisierung von "Kontinuierliche Response im T25FW"	85
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-23: Ergebnisse für "Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-24: Operationalisierung von "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit"	88
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-27: Operationalisierung von "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)"	92
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-30: Operationalisierung von "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12"	95
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-32: Ergebnisse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" (Teil 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-34: Operationalisierung von "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score"	100
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> " in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-36: Ergebnisse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> " aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-37: Operationalisierung von "Subject Global Impression (SGI)"	103
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Subject Global Impression (SGI)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-39: Ergebnisse für "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-40: Operationalisierung von "Clinician Global Impression (CGI)"	106
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Clinician Global Impression (CGI)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-42: Ergebnisse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108

Tabelle 4-61: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1
Tabelle 4-62: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	13
Tabelle 4-63: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 4-64: Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
Tabelle 4-65: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 14	١7
Tabelle 4-66: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle 4-67: "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 15	50
Tabelle 4-68: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Responder-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel… 15	52
Tabelle 4-69: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil 2	53
Tabelle 4-70: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-71: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-72: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-73: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-74: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 16	50
Tabelle 4-75: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-76: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-77: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-78: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-79: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59

Tabelle 4-80: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-81: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-82: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-83: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-84: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-85: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-86: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-87: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Responder-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-88: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-89: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-90: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-91: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-92: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-93: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem <i>Responder</i> -Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	206
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	207
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	209
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	209
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	210

Tabelle 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	. 211
Tabelle 4-103: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	. 212
Tabelle 4-104: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen	. 217
Tabelle 4-105: Studienpool – weitere Untersuchungen	. 218
Tabelle 4-106: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen	221
Tabelle 4-107: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	. 224
Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen	. 225
Tabelle 4-109: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für weitere Untersuchungen	. 228
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen	. 229
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen	. 231
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen	. 232
Tabelle 4-113: Operationalisierung von "Veränderung der Gehzeit im T25FW"	. 233
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung der Gehzeit im T25FW" – weitere Untersuchungen	. 234
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für "Veränderung der Gehzeit in Sekunden" – nicht randomisierte vergleichende Studien	. 234
Tabelle 4-116: Ergebnisse für "Veränderung der Gehzeit im T25FW" - weitere Untersuchungen	. 235
Tabelle 4-117: Operationalisierung von "Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde, Langzeit)"-weitere Untersuchungen	. 236
Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte für "Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%, Langzeit)"- weitere Untersuchungen	. 237
Tabelle 4-119: Operationalisierung von "Veränderung der Gehfähigkeit, gemessen durch die MSWS-12" - weitere Untersuchungen	. 241
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12"- weitere Untersuchungen	. 241
Tabelle 4-121: Ergebnisse für "Veränderung der Gehfähigkeit, gemessen durch die MSWS-12" – weiter Untersuchungen	. 242
Tabelle 4-122: Operationalisierung von "Subject Global Impression (SGI, Langzeit)"-weitere Untersuchungen	. 243
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für "Subject Global Impression (SGI, Langzeit)"-weitere Untersuchungen	. 243
Tabelle 4-124: Operationalisierung von "Clinician Global Impression (CGI, Langzeit)"-weitere Untersuchungen	. 247

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für "Clinician Global Impression (CGI, Langzeit)"-weitere Untersuchungen	. 247
Tabelle 4-126: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"- weitere Untersuchungen	. 251
Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte für "Unerwünschte Ereignisse"- nicht randomisierte vergleichende Studien	. 251
Tabelle 4-128:Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" - weitere Untersuchungen	. 252
Tabelle 4-129: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	. 269
Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	. 270
Tabelle 4-131: DIMDI: Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 27. Juli 2011	. 282
Tabelle 4-132: DIMDI: Suchstrategie EMBASE 1947 bis heute: am 27. Juli 2011	. 283
Tabelle 4-133: DIMDI: Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 27. Juli 2011	. 285
Tabelle 4-134: DIMDI: Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 18.November 2011.	. 286
Tabelle 4-135: DIMDI: Suchstrategie EMBASE 1947 bis heute: am 18. November 2011.	. 288
Tabelle 4-136: DIMDI:Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 18. November 2011	. 290
Tabelle 4-137: DIMDI: Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 03. Juni 2011	. 293
Tabelle 4-138: DIMDI: Suchstrategie EMBASE 1947 bis heute: am 03. Juni 2011	. 296
Tabelle 4-139: DIMDI:Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 03. Juni 2011	. 300
Tabelle 4-140: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 309
Tabelle 4-141: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Literaturrecherche nach RCT	. 309
Tabelle 4-142: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Literaturrecherche nach nicht-randomisierten klinischen Studien	. 310
Tabelle 4-143 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes	
Arzneimittel	
Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MS-F202	
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MS-F203	
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MS-F204	
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Broekmans 2010	
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Broekmans 2011	
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Vikman 2008	
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Finkelstein 2008	
Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MS-F202 EXT	. 364

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MS-F203 EXT	368
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MS-F204 EXT	372
Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F202	376
Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F203	404
Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F204	432
Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F02 EXT	460
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F03 EXT	478
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F04 EXT	496
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Broekmans 2010	514
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Broekmans 2011	524
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Finkelstein 2008	534
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vikman 2008	544

## Abbildungsverzeichnis

<b>`</b>	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 2: Meta-Analyse für Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW aus RCT; Fampyra versus Placebo.	
Abbildung 3: Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit aus RCT; Fampyra versus Placebo	90
Abbildung 4: Meta-Analyse für Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)aus RCT; Fampyra versus Placebo	94
Abbildung 5: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%) aus RCT; Fampyra versus Placebo	94
Abbildung 6: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; Fampyra versus Placebo	98
Abbildung 7: Meta-Analyse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz)	
Abbildung 8: Meta-Analyse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" (Teil 2) aus RCT; Fampyra versus Placebo	99
Abbildung 9: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" aus RCT; Fampyra versus Placebo	. 102
Abbildung 10: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz)	. 102
Abbildung 11: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> " aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz; FEM)	. 102
Abbildung 12: Meta-Analyse "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT; Fampyra versus Placebo	. 105
Abbildung 13: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)" aus RCT; Fampyra versus Placebo	. 108
Abbildung 14: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)" aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz)	. 109
Abbildung 15: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Fampyra versus Placebo	.112
Abbildung 16: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter schwerwiegender Ereignisse aus RCT; Fampyra versus Placebo	
Abbildung 17: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Fampyra versus Placebo	. 113
Abbildung 18: Meta-Analyse für "Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW", stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.	
Abbildung 19: Meta-Analyse für "Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo	

Abbildung 20: Meta-Analyse für "Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW", stratifiziert nach Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.	122
Abbildung 21: Meta-Analyse für "Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW" stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs); Fampyra versus Placebo	
Abbildung 22: Meta-Analyse für "Kontinuierliche <i>Response</i> im T25FW", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo	124
Abbildung 23: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.	125
Abbildung 24: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.	127
Abbildung 25: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.	129
Abbildung 26: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.	130
Abbildung 27: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo	132
Abbildung 28: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit" aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo	133
Abbildung 29: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.	134
Abbildung 30: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach demGeschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.	134
Abbildung 31: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.	136
Abbildung 32: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo	137
Abbildung 33: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" stratifiziert nach demSchweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.	139
Abbildung 34: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo	139
Abbildung 35: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.	140

Abbildung 36: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo	141
Abbildung 37: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo	142
Abbildung 38: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo	142
Abbildung 39: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit" aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo	143
Abbildung 40: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit" aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo	143
Abbildung 41: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo	144
Abbildung 42: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.	145
Abbildung 43: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo	146
Abbildung 44: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.	146
Abbildung 45: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo	148
Abbildung 46: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.	148
Abbildung 47: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.	149
Abbildung 48: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.	150
Abbildung 49: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.	151
Abbildung 50: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.	151
Abbildung 51: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo	152

Abbildung 52: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo	52
Abbildung 53: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo – Teil 2	53
Abbildung 54: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo	54
Abbildung 55: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.	54
Abbildung 56: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.	56
Abbildung 57: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.	56
Abbildung 58: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo	58
Abbildung 59: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.	59
Abbildung 60: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo	59
Abbildung 61: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo	60
Abbildung 62: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.	61
Abbildung 63: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> ", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo	61
Abbildung 64: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" aus RCT; Responder versus Placebo	
Abbildung 65: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i> " aus RCT; <i>Responde</i> r versus Placebo	62
Abbildung 66: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo	63
Abbildung 67: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo 16	64
Abbildung 68: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.	65
Abbildung 69: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo	66

Abbildung 70: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo	168
Abbildung 71: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.	168
Abbildung 72: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo	
Abbildung 73: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.	170
Abbildung 74: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo	
Abbildung 75: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.	171
Abbildung 76: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT; Responder	
Abbildung 77: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT; Responder versus Placebo	172
Abbildung 78: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo	173
Abbildung 79: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo	174
Abbildung 80: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo	175
Abbildung 81: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo	175
Abbildung 82: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo	177
Abbildung 83: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo	177
Abbildung 84: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo	178
Abbildung 85: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo	179
Abbildung 86: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika; RCT; Fampyra versus Placebo	180

Abbildung 87: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo	80
Abbildung 88: Meta-Analyse für " <i>Clinician Global Impression</i> (CGI)" aus RCT;  **Responder versus Placebo	81
Abbildung 89: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "Clinician Global Impression (CGI)" aus RCT; Responder versus Placebo	81
Abbildung 90: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Geschlecht; Fampyra versus Placebo	.83
Abbildung 91: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Geschlecht; Fampyra versus Placebo	.83
Abbildung 92: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Geschlecht; Fampyra versus Placebo	.84
Abbildung 93: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT stratifiziert nach dem Alter; Fampyra versus Placebo	86
Abbildung 94: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Alter; Fampyra versus Placebo	87
Abbildung 95: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Alter; Fampyra versus Placebo	88
Abbildung 96: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Schweregrad; Fampyra versus Placebo	90
Abbildung 97: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Schweregrad; Fampyra versus Placebo	91
Abbildung 98: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Schweregrad; Fampyra versus Placebo	92
Abbildung 99: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo	94
Abbildung 100: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo 1	94
Abbildung 101: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs; Fampyra versus Placebo	95
Abbildung 102: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika; RCT; Fampyra versus Placebo	97
Abbildung 103: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika; RCT; Fampyra versus Placebo	97
Abbildung 104: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach Einnahme von DMTs und Spasmolytika; Fampyra versus Placebo	98
Abbildung 105: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT;  *Responder* versus Placebo	99

Abbildung 106: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo	200
Abbildung 107: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; <i>Responder</i> versus Placebo	200
Abbildung 108: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	215
Abbildung 109: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht-randomisierten, klinischen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	216
Abbildung 110: Mittelwert der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit (Fuß/ Sekunde) über die Zeit, basierend auf dem T25WF	239
Abbildung 111: Mittelwert der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde) über die Zeit, basierend auf dem T25FW	240
Abbildung 112: Mittelwert des SGI über die Zeit (MS-F202 EXT)	244
Abbildung 113: Mittelwert des SGI über die Zeit (MS-F203 EXT)	245
Abbildung 114: Mittelwert des SGI über die Zeit (MS-F204 EXT)	246
Abbildung 115: Mittelwert des CGI über die Zeit (MS-F202 EXT)	248
Abbildung 116: Mittelwert des CGI über die Zeit (MS-F203 EXT)	249
Abbildung 117: Mittelwert des CGI über die Zeit (MS-F204 EXT)	250
Abbildung 118: Flussdiagramm für Studie MS-F202	328
Abbildung 119: Flussdiagramm für Studie MS-F203	333
Abbildung 120: Flussdiagramm für Studie MS-F204	338
Abbildung 121: Flussdiagramm für die Studie Broekmans 2010	346
Abbildung 122: Flussdiagramm zur Studie Vikman 2008	359
Abbildung 123: Flussdiagramm für die Studie Finkelstein 2008	363
Abbildung 124: Flussdiagramm zur Studie MS-F202 EXT	367
Abbildung 125: Flussdiagramm zur Studie MS-F203 EXT	
Abbildung 126: Flussdiagramm zur Studie MS-F204 EXT	375

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
4-AP	4-Aminopyridin	
ADL	Activities of Daily Living	
b.i.d.	Zweimal täglich	
BI	Barthel Index	
CGI	Clinician Global Impression	
СНМР	Committee for Human Medicinal Products	
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)	
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation	
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie (Disease Modifying Therapy)	
EDSS	Expanded Disability Status Scale	
EG	Europäische Gemeinschaft	
EMG	Electromyography	
FEM	Fixed Effect Model	
FIM	Functional Independence Measure	
FS	Functional Capacity Score	
FSS	Fatigue Severity Scale	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GHQ	General Health Questionnaire	
GVD	Global Value Dossier	
HAT	Home Automated Telemanagement	
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)	
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
ISS	Incapacity Status Scale	
ITT	Intention to treat	
IV	Inverse Varianz	
KI	Konfidenzintervall	
LEMMT	Lower Extremity Manual Muscle Test	
MCID	Minimum Clinically Important Difference	

MCS	Mental Component Scores	
MDI	Major Depression Inventory	
MeSH	Medical Subject Headings	
М-Н	Mantel-Haenszel-Methode	
MS	Multiple Sklerose	
MSIS-88	Multiple Sclerosis Impact Scale-88	
MSQLI	Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory	
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life–54 questionnaire	
MSWS-12	Multiple Sclerosis Walking Scale-12	
MTC	Mixed Treatment Comparison	
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	
OR	Odds Ratio	
PCS	Physical Component Scores	
PP	Primär progredient (Primary Progressive, PP);	
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses	
QUOROM	Quality of Reporting of Meta-analyses	
RCT	Randomized Controlled Trial	
REM	Random Effect Model	
RMI	Rivermead Mobility Index	
RR	Schubförmig-remittierend (Relapsing Remitting)	
SCR	Screening	
SD	Standardabweichung (standard deviation)	
SE	Standardfehler (standard error)	
SGB	Sozialgesetzbuch	
SGI	Subject Global Impression	
SP	Sekundär progredient (Secondary Progressive)	
STE	Surrogate Threshold Effects	
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	
T25FW	Timed 25 Foot Walk	
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design	
WBV	Whole Body Vibration	

WHO	World Health Organization
-----	---------------------------

#### 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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**

Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Fampyra zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) verfolgt zwei Ziele:

- 1. Darstellung des medizinischen Nutzens von Fampyra im Vergleich zu Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und Quantifizierung desselben sowie
- 2. Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Fampyra im Vergleich zu einer nicht-medikamentösen Maßnahme, der Physiotherapie (Krankengymnastik), ein Sammelbegriff für ein Spektrum verschiedener externer Anwendungen mit dem Ziel, die körperliche Funktions- und Bewegungsfähigkeit wiederherzustellen.

Die wissenschaftliche Fragestellung dieser Nutzenbewertung lautet: Ist für Fampyra in der Indikation "Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) 4-7)" basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Zusatznutzen gegenüber der Physiotherapie nachweisbar?

In die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Fampyra gegen Placebo, sowie in die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der Physiotherapie, werden Studien mit erwachsenen Patienten mit MS eingeschlossen, bei denen, unabhängig von der Form des Krankheitsverlaufs, eine Gehbehinderung (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala) vorliegt.

Nutzen und Zusatznutzen werden anhand patientenrelevanter Endpunkte bewertet:

- Gehgeschwindigkeit bzw. Gehzeit gemessen im T25FW
- Gehfähigkeit gemessen durch die MS Walking Scale-12 (MSWS-12)
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Einfluss der Medikation auf das subjektive physische Wohlbefinden
- Veränderungen des neurologischen Status im Vergleich zum Ausgangswert (Einschätzung des behandelnden Arztes)

Muskelkraft gemessen durch den *Lower Extremity Manual Muscle Test* (LEMMT)-*Score* wurden ergänzend berichtet, gingen jedoch aufgrund der unklaren Relevanz der Muskelfunktionsmessungen für den Patienten nicht in die Nutzenbewertung ein.

#### **Datenquellen**

Alle verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel waren placebokontrolliert und wurden anhand einer umfassenden Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitt 4.3.1.1).

Es wurden drei RCT des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen. Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen keine vom pharmazeutischen Unternehmen durchgeführten oder finanzierten RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Bewertung des Zusatznutzens auf Grundlage der Wirksamkeit erfolgte daher anhand von 4 Studien zur Physiotherapie, die im Rahmen von zwei systematischen bibliografischen Literaturrecherchen identifiziert wurden und deren Ergebnisse mit denen der 3 oben genannten RCT verglichen werden.

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zur Behandlung mit Fampyra, wurde eine bibliografische Literaturrecherche unter der Fragestellung "Identifikation von Studien (RCT) zur Wirksamkeit der verfügbaren Methoden der Physiotherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten" von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche war es, RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, die placebokontrolliert sind oder einen indirekten Vergleich mit anderen potenziellen "Brückenkomparatoren" ermöglichen.

Unterstützend hierzu wurde die in dem bereits ursprünglich eingereichten Dossier durchgeführte Literaturrecherche hinzugezogen. Um eine vollständige Evidenzlage zu erhalten, wurde in dieser zweiten Recherche nach nicht randomisierten klinischen Studien sowie Beobachtungsstudien (ausgenommen Case-Reports, Konferenzabstracts) gesucht, welche die Auswirkung der Physiotherapie auf die Gehfähigkeit untersuchen.

Darüber hinaus wurde eine Studiensuche in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, sowie dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) durchgeführt.

#### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zum Beleg des Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Fampyra sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Fampyra

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit MS und einem EDSS-Score von 4-7*	Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen
Intervention	Fampyra in der zugelassenen Dosierung (10 mg <i>b.i.d.</i> , verzögerte Wirkstofffreisetzung)	Fampridin (4-Aminopyridin) zur sofortigen Freisetzung ("immediate release")
Vergleichstherapie	Behandlung mit Physiotherapie (Krankengymnastik)	Anwendungen, die nicht der Physiotherapie zugeordnet werden können wie Hilfsmittel (z. B. Orthesen, Lokomat), Elektrostimulation mit dem <i>foot drop</i> Stimulator o.ä. Einlagen
Kontrollgruppe	Placebo oder andere in Deutschland verfügbare medikamentöse oder nicht- medikamentöse Therapie-Optionen zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS- Patienten	
Endpunkte	Mindestens <b>einer</b> der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet werden**.	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien°	Nicht randomisierte Studien, Review- Artikel, Meta-Analysen, Case Reports
Studiendauer bzw. Dauer der Intervention	≥ 9 Wochen	< 9 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar.
	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS: Multiple Sclerosis

Für die Suche nach nicht randomisierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden, abgesehen vom Studientyp, Abweichungen von dieser Tabelle vorgenommen. Um die Qualität dieser Studien niedrigerer Evidenzklasse zu erhöhen und um dem medizinischen Fortschritt gerecht zu werden, wurden nur Studien der letzten 20 Jahre mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm bei der Selektion berücksichtigt. Die Mindestpatientenzahl

<sup>\*</sup> Für die Studien zur Vergleichstherapie ist es ausreichend, wenn die Patienten im Median oder Mittelwert einen EDSS zwischen 4 und 7 haben oder die Dauer der MS-Erkrankung vergleichbar ist

<sup>\*\*</sup> Für die Studien zur Vergleichstherapie wurde der Endpunkt "gesundheitsbezogene Lebensqualität" nicht berücksichtigt, da für diesen keine Daten aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorliegen und somit kein Vergleich möglich ist. Weiterhin wurde der Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" nicht berücksichtigt, da anzunehmen ist, dass Studien zur Physiotherapie unerwünschte Ereignisse nicht oder nur unzureichend berichten und nicht mit den Fampyra-Studien verglichen werden kann.

 $<sup>^{\</sup>circ}$  In Abschnitt 4.3.2.3 wurden zur Erweiterung der Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen auch nicht randomisierte klinische Studien berücksichtigt.

wurde ohne formale Fallzahlberechnung festgelegt, um einerseits die Präzision der Schätzer gegenüber Fallstudien (die als nicht relevant erachtet wurden) zu erhöhen und um andererseits die externe Validität der Studienergebnisse zu erhöhen. Weiterhin wurden für die Suche nach nicht randomisierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie alle relevanten Studien unabhängig von der Studiendauer eingeschlossen.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte in 2 Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien. Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jeder der eingeschlossenen Studien wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte entsprechend der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 untersucht.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Studien, deren Verzerrungspotenzial als "hoch" eingestuft wurde, wurden <u>nicht</u> von der quantitativen Zusammenfassung (Meta-Analyse) und der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Im Fall eines als "hoch" eingestuften Verzerrungspotenzials wurde das Studienresultat im Kontext von Heterogenitätsbetrachtungen diskutiert; weiterhin konnte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der Effekt des Weglassens der Ergebnisse aus solchen Studien betrachtet werden.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der oben aufgeführten Aspekte als "niedrig" oder "hoch" eingestuft. Lag bei den Studien ein endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) "hohes" Verzerrungspotenzial vor, so wurde in der Regel auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als "hoch" bewertet.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Tabelle 4-2: Darstellung der berücksichtigten Zielgrößen

Patientenrelevanter Endpunkt	Entsprechung / Operationalisierung in den RCT
Gehgeschwindigkeit bzw. Gehzeit gemessen im T25FW	Kontinuierliche Response im T25FW. Kontinuierliche Responder im T25FW waren Patienten, die während der eigentlichen Therapiephase (Verum/Placebo), d. h. der jeweiligen Doppelblind- Phase, in mindestens drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als

Patientenrelevanter Endpunkt	Entsprechung / Operationalisierung in den RCT
	in der Phase ohne Behandlung.
	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW
	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)
	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde, Langzeit)*
	Veränderung der Gehzeit im T25FW**
Gehfähigkeit gemessen durch die MS Walking Scale- 12 (MSWS-12)	Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12
Unerwünschte Ereignisse	Anteil der Patienten mit zumindest einem unerwünschten Ereignis***
	Anteil der Patienten mit zumindest einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis***
	Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses***
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorhanden
Einfluss der Medikation auf das subjektive physische Wohlbefinden	Subject Global Impression (SGI)***
Veränderungen des neurologischen Status im Vergleich zum Ausgangswert (Einschätzung des behandelnden Arztes)	Clinician Global Impression (CGI)***
Weiterer Endpunkt	Entsprechung / Operationalisierung in den RCT
Muskelkraft gemessen durch den <i>Lower Extremity Manual Muscle Test</i> (LEMMT) <i>Score</i> <sup>a</sup>	Veränderung der Muskelkraft –LEMMT-Score

<sup>\*</sup> Dieser Endpunkt wird nur in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 für die Bewertung der Langzeit-Sicherheit und-Wirksamkeit von Fampyra herangezogen.

Mit Ausnahmen der Muskelkraftmessungen anhand des LEMMT wurde jeder der in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft, da sie direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustandes des Patienten abbilden und einen für den Patienten spürbaren Erfolg messen (Abschnitt 4.2.5.2).

Da zur Darstellung des medizinischen Nutzens drei relevante Studien identifiziert wurden, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Die Meta-Analyse wurde mit der Software "Review Manager" (RevMan, Version 5) durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate

<sup>\*\*</sup> Dieser Endpunkt wird nur in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen

<sup>\*\*\*</sup> Diese Endpunkte werden auch in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 für die Bewertung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Fampyra herangezogen (jeweils mit dem Zusatz "Langzeit").

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist fraglich, daher wird der Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen

aus ITT-Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe Abschnitt 4.2.5.3) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, konnten diese, wenn möglich, aus Angaben der Studienberichte berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt anhand des Odds Ratio (OR) bestimmt oder bei nicht hinreichend homogenen Resultaten konnten auch andere Effektmaße wie z. B. relative Risiko berechnet werden. Für kontinuierliche Variablen Mittelwertdifferenzen berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers, die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Für den Fall, dass sich keine aussagekräftigen Irrelevanzgrenzen für den Gruppenvergleich approximieren ließen, wurden zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden.

Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden für folgende Faktoren durchgeführt:

- Qualität / Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien bei denen das Verzerrungspotenzial als "hoch" eingestuft wird?)
- Modellwahl bei der Meta-Analyse (FEM statt REM)
- Wahl des Effektmaßes (standardisierte Mittelwertdifferenz statt Mittelwertdifferenz)

Die Resultate der Sensitivitätsanalysen wurden immer dann präsentiert, wenn sie von denen der Hauptanalyse abwichen (z. B. signifikant *versus* nicht signifikant) oder wenn sie Erklärungen im Falle von Heterogenität liefern konnten.

Die standardisierte Mittelwertdifferenz wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz für quantitative Endpunkte herangezogen und dann dargestellt, wenn die Analyse der Mittelwertdifferenz einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte.

Die folgenden Subgruppen wurden zur Beurteilung des Therapieeffektes – insbesondere bei Vorhandensein substantieller Heterogenität – betrachtet, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gab:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (≤65 Jahre gegen >65 Jahre)
- EDSS (EDSS 4-5,5 / EDSS 6 / EDSS 6,5-7)
- Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (*Disease Modifying Treatment* (DMT)) (*user / non-user*)
- Behandlung mit DMT und Spasmolytika (user / non-user)

Möglicherweise variierende Effekte zwischen Subgruppen wurden mittels des in RevMan implementierten Tests auf Unterschiede zwischen Subgruppen (Interaktionstest) untersucht. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die statistische Signifikanz Voraussetzung (p < 0,05). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Meta-Regressionen wurden nicht durchgeführt.

Neben den oben angegebenen Subgruppenanalysen wird im Rahmen der Nutzenbewertung (Fampyra *versus* Placebo) eine weitere Subgruppenanalyse präsentiert (Fampyra-*Responder* versus alle Placebo-Patienten), welche von besonderer Bedeutung ist. Wie in Modul 3, Abschnitt 3.2.2 beschrieben, kann Fampyra seine Wirkung nur zu bestimmten Phasen der Demyelinisierung entfalten. Daher spricht ein Teil der behandelten Patienten in Bezug auf die Symptomatik der Gehbeschwerden auf Fampyra an, ein anderer Teil zeigt keine Verbesserung des Gehvermögens. Eine Voraussage eines Ansprechens eines bestimmten Symptoms (wie z. B. der Gehfähigkeit) auf die Gabe von Fampyra bei MS-Patienten ist nicht möglich.

#### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

MS tritt im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen früh auf und ist die häufigste neurologische Erkrankung im frühen Erwachsenenalter. Durch das häufig frühe Auftreten von Behinderungen, insbesondere mit oftmals starker Beeinträchtigung der Gehfunktion, ist die klinische und ökonomische Belastung durch MS hoch.

Eine Therapie, die direkt die pathologischen Ursachen einer Gehbehinderung – die gestörte Reizleitung am demyelinisierten Axon - behandelt und damit die Gehfähigkeit verbessert, gab es bisher nicht.

Fampyra ist eine Retard-Formulierung mit konstanter, verlängerter Freisetzung des Wirkstoffs 4-Aminopyridin (Fampridin). Fampyra ist "zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung (EDSS 4-7)" indiziert und ist damit das erste und das einzige zugelassene Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen MS-Patienten. Fampyra wirkt durch Blockade von Kaliumkanälen direkt in demyelinisierten Axonen, reduziert den Ionenverlust durch diese Kanäle und stellt so die Fähigkeit des Axons zur Fortleitung von Aktionspotentialen wieder her (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2 und Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Die Retard-Formulierung wurde eigens entwickelt, um das pharmakokinetische Profil von 4-Aminopyridin zu verbessern und die sichere Dosierung des bereits zur Behandlung von MS-Patienten verwendeten Wirkstoffes zu gewährleisten.

Die Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Fampyra in diesem Dossier basieren auf einer Meta-Analyse der drei verfügbaren und in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT der Phasen II bzw. III.

Innerhalb der klinischen Studien wurde das Ansprechen im Gehtest auf zwei verschiedene Arten definiert: Erstens wurden Fampyra-*Responder* definiert als Patienten, die in drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Zweitens, wurde *Response* als 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit definiert. Mit den Definitionen ist sowohl die Konsistenz als auch das Ausmaß der Verbesserungen abgedeckt.

Für den Endpunkt "Kontinuierliche *Response* im T25FW" der Meta-Analyse zeigte sich ein deutlicher statistisch signifikanter Nutzen von Fampyra gegenüber Placebo (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 6,86 [4,02;11,71]). Somit ist der Nutzen von Fampyra in Bezug auf eine anhaltende Verbesserung der Gehgeschwindigkeit gemessen anhand der T25FW-*Response* belegt.

Alternative *Post-hoc-Responder*-Analyse: Ein deutlich und statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten zeigte eine 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit unter Fampyra als in der placebobehandelten Vergleichsgruppe (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 3,01 [1,88; 4,80]). Ein 20%-iger Unterschied in der Gehgeschwindigkeit wurde anhand unabhängiger Studiendaten – durch das *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) bestätigt – als klinisch relevant bewertet.

Für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" zeigte die Meta-Analyse einen deutlich signifikanten Unterschied zugunsten von Fampyra gegenüber Placebo (Mittelwertunterschied [95%-KI] der Meta-Analyse: 7,56% [4,54%;10,59%]). Die Meta-Analyse mittels standardisierter Mittelwertdifferenz zeigt, dass nicht nur eine statistische Signifikanz gegeben ist, sondern der Endpunkt auch klinisch relevant (KI: [0,26; 0,61]) ist.

Der Vergleich zwischen Fampyra-*Respondern* und Placebo zeigt für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" bei den Respondern eine noch deutlichere Verbesserung um 19,01% (95%-KI: [15,63;22,39]) gegenüber der Placebo-Patienten. Die klinische Relevanz lässt sich am Hedges'g beurteilen (1,19: 95%-KI: [0,95;1,42]. Das gesamte Konfidenzintervall liegt über 0,8, was für eine hohe klinische Relevanz spricht.

Die Meta-Analyse belegt den klinischen Nutzen auch in Bezug auf die verbesserte Gehfähigkeit mithilfe der MSWS-12, einem validierten und patientenberichteten Endpunkt

zur Messung der Auswirkungen der Gehbehinderung auf alltägliche Aktivitäten des Patienten (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: -3,27 [-5,43,-1,12]). Der Punktschätzer der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt auf einen relevanten Effekt von Fampyra schließen. Die Korrelation der Gehfähigkeit, gemessen mit dem T25FW, und der durch den Patienten wahrgenommenen Veränderung (MSWS-12) wurde in den zulassungsrelevanten Studien MS-F203 und MS-F204 gezeigt. Zusammen stellen beide Parameter ein zuverlässiges Maß zur Bestimmung der Gehfähigkeit dar. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes wurde in einer Responder Analyse anhand des MCID der MSWS-12-Sklala gezeigt. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Fampyra-Gruppe erreichte den Unterschied von 6 Punkten (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,85 [1,25;2,76]).

Die Meta-Analyse zwischen Fampyra-*Respondern* und Placebo zeigt einen noch größeren Nutzen der *Responder* gegenüber der Placebo-Gruppe (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: -7,16 [-10,09; -4,23]). Auch liegt in diesem Fall das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95%-KI]: -0,55 [-0,77; -0,33]) oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2, was für eine klinische Relevanz spricht.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigt die Meta-Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 2,03 [0,97;4,24]). In Bezug auf die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liefert die Meta-Analyse keinen Beleg für einen Schaden von Fampyra (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,71 [0,37; 7,96]); generell ist die Gesamtzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gering. Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse erwies sich als noch geringer und die Meta-Analyse ergab keinen Beleg für eine statistisch signifikanten Unterschied zwischen Fampyra und Placebo (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,13 [0,11; 11,63]).

Für die Zielgröße "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Fampypra gegenüber Placebo (LEMMT-Score: Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,09 [0,04; 0,15] jedoch keine klinische Relevanz. (Hedges' g [95%-KI]: 0,42 [0,16;0,69]). Vergleicht man die Fampyra-Responder versus die Placebo-Patienten (4.3.1.3.2.29) zeigt sich eine deutliche klinische Relevanz. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95%-KI]: 0,58 [0,36;0,81]) liegt oberhalb von 0,8.

Auch der Endpunkt *Clinical Global Impression* (CGI) (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,25 [-0,38;-0,12]) zeigt einen signifikanten Nutzen zugunsten von Fampyra jedoch keine klinische Relevanz. (Hedges' g [95%-KI]: -0,32 [-0,50;-0,14]). Betrachtet man den Unterschied Fampyra-*Responder* versus Placebo (4.3.1.3.2.41) zeigt sich ebenfalls eine klinische Relevanz (Hedges' g [95%-KI]: -0,63 [-0,86;-0,40]). Das Konfidenzintervall liegt oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2.

Für den Endpunkt "Subject Global Impression (SGI)" hingegen konnte keine signifikante Veränderung bezüglich Fampyra in der Meta-Analyse gezeigt werden. Belege zum Nutzen von Fampyra bezüglich dieses patientenrelevanten Endpunkts liegen deshalb nicht vor. Die Analyse zwischen den Fampyra-Respondern gegenüber Placebo (4.3.1.3.2.35) zeigen jedoch

sowohl einen signifikanten Nutzen (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 0,48 [0,27;0,69]) als auch eine klinische Relevanz (Hedges' g [95%-KI]: 0,50 [0,28;0,72]).

Neben den bereits beschriebenen Ergebnissen zur Subgruppenanalyse stratifiziert nach dem *Response*-Status, wurden für die drei in die Nutzenbewertung eingehenden Fampyra-Studien weitere Subgruppenanalysen für die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung, Einsatz von DMTs sowie Einsatz von DMTs und Spasmolytika durchgeführt. Für einen Großteil der betrachteten Endpunkte und Subgruppen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die Hinweise auf unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese waren jedoch nicht als fazitrelevant anzusehen.

Die einzige Ausnahme bildet die Subgruppenanalyse nach DMT+Spasmolytika Einnahme für den Endpunkt CGI, für welche ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte beobachtet wurde. Die Richtung dieses Subgruppenunterschieds ist allerdings nicht konsistent mit der anderer Endpunkte.

Die Subgruppenanalysen belegen, dass Fampyra unabhängig von der Basistherapie wirkt. Ein Großteil der Patienten (88% bzw. 90% der RRMS-Patienten in der Fampyra- bzw. Placebogruppe) in der Studienpopulation wurde bereits mit DMTs behandelt. Insgesamt hatten etwa 60-70% der MS-Patienten eine immunmodulatorische Therapie der Grunderkrankung erhalten. Die Patienten, die keine immunmodulatorische Therapie erhalten hatten, waren größtenteils Patienten mit einer primär oder sekundär chronisch progredienten MS (84,9-95,0% in der Fampyra-Gruppe, 75-100% in der Placebo-Gruppe) d. h. meist Patienten, für die eine DMT-Therapie nicht (primär progrediente MS-Patienten) oder nicht mehr (sekundär progrediente MS-Patienten, die keine Schubaktivität mehr zeigen) indiziert ist. Von Patienten mit einer Spastik (*Baseline* Ashworth *Score* >1) erhielten in der Fampyra-Gruppe 87 von 141 (61,7%) Spasmolytika und in der Placebo-Gruppe 54 von 90 (60,0%). Die in den Studien eingeschlossenen Patienten waren daher hinsichtlich der schubförmigen Verlaufsform der MS adäquat vorbehandelt.

6-20% der Patienten, die in den Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 mit Fampyra behandelt wurden, hatten weiterhin Physiotherapie nach individueller Indikationsstellung erhalten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs zeigen, dass es für keinen der betrachteten Endpunkte signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der immunologischen Basistherapie (Beta-Interferone, Glatiramerazetat) gab. Da Fampyra unabhängig von der immunologischen Basistherapie wirkt, können auch Patienten, die bereits eine optimierte MS-Standardtherapie erhalten, von der zusätzlichen Behandlung mit Fampyra profitieren.

Die Ergebnisse der beiden Phase III Langzeitstudien MS-F203 und MS-F204 zeigen, dass die Gehgeschwindigkeit, gemessen mit dem T25FW, in den ersten 8 Wochen der Behandlung ansteigt und dann kontinuierlich leicht abnimmt. Mehr als 70% der Studienteilnehmer in der

Studie MS-F203 EXT erreichten die 2-Jahres Periode mit einer mittleren Gehgeschwindigkeit, die über dem durchschnittlichen Ausgangswert lag. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Verbesserung der Gehfähigkeit langfristig erhalten bleibt, obwohl anzunehmen ist, dass der Behinderungsgrad der Patienten angesichts der Progredienz der Erkrankung im Studienzeitraum weiter zunimmt.

Der Vergleich einer medikamentösen mit einer nicht-medikamentösen Intervention stellt allgemein eine Herausforderung dar. Aufgrund des Fehlens von direkten randomisierten Vergleichen (*Head-to-head-*Studien) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und aufgrund des Fehlens eines geeigneten "Brückenkomparators", konnte lediglich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt werden.

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Fampyra gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Physiotherapie wurden zwei systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt, in der insgesamt vier Studien identifiziert wurden. Genaue Informationen zu den Studien und den Studiencharakteristika können Tabelle 4-106 entnommen werden.

Bei 2 der 4 relevanten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um RCT (Broekmans et al. 2010, Broekmans et al. 2011). Bei der Studie von Finkelstein et al. (2008) handelt es sich um eine einarmige Pilotstudie. Die Studie von Vikman et al. (2008) ist eine Kohortenstudie. Das eingeschlossene Patientenkollektiv entsprach in etwa dem der Fampyra-Studien. Die vier Physiotherapiestudien unterscheiden sich allerdings in der Gesamtdauer des Trainings. Während in den beiden randomisierten kontrollierten Studien von Broekmans et al. (2010 und 2011) ein Beinmuskeltraining von insgesamt 20 Wochen absolviert wurde, dauerte das Training in der einarmigen Studie von Finkelstein et al. 12 Wochen. Die Studie von Vikman et al. (2008) hatte mit 3 Wochen die kürzeste Dauer.

#### Ergebnisse zum T25FW

Drei der vier eingeschlossenen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lieferten Ergebnisse zum T25FW. Die Population der Studie von Vikman und Mitarbeitern erreichte eine durchschnittliche Verbesserung der Gehzeit im T25FW um 0,3 Sekunden in 3 Wochen. Die RCT von Broekmans zeigte ebenfalls eine Verbesserung von 0,3 Sekunden, allerdings über eine Behandlungsdauer von 20 Wochen. In der Publikation von Finkelstein et al. (2008) konnte eine statistisch signifikante durchschnittliche Verbesserung der Gehzeit um 2,5 Sekunden gegenüber dem Baselinewert erreicht werden. Diese Studie hat allerdings eine geringere Aussagekraft, da sie weder randomisiert noch kontrolliert war und auch aufgrund der geringen Patientenzahl (n=12). In keiner der 3 Studien wurden die Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz diskutiert oder wurden *Responder*-Analysen durchgeführt, d. h. der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung der Gehgeschwindigkeit bzw. der Gehzeit, wurde nicht beschrieben.

Die mit Fampyra behandelten Patienten zeigten in den Studien MS-F202, MS-F203 bzw. MS-F204 eine durchschnittliche Verbesserung der Gehzeit über 14 bzw. 9 Wochen von 0,13 Sekunden, 1,18 Sekunden bzw. 1,55 Sekunden. Insbesondere die Fampyra-*Responder* 

profitierten von der Behandlung mit Fampyra und verbesserten sich um durchschnittlich 2,65 Sekunden (Studie MS-F203), 2,78 Sekunden (Studie MS-F204) und in der Studie MS-F202 sogar um 3,13 Sekunden.

## Ergebnisse zum MSWS-12

Lediglich die Studie von Finkelstein et al. (2008) berichtet Ergebnisse zum MSWS-12. Der mittlere Ausgangswert im MSWS-12 betrug 47,1 (9,0). Der Wert sank nach 6 Wochen auf 39,8 (13,6) und verbesserte sich damit. Nach der 12-wöchigen Physiotherapie-Behandlung ging der Wert allerdings mit 47,1 (12,0) wieder auf den Ausgangswert zurück. In den Fampyra-Studien konnte bis zum Ende der jeweiligen Behandlungsphase (9-14 Wochen) eine signifikante Verbesserung im MSWS-12 erreicht werden. Insbesondere bei Patienten, die im Gehtest ansprachen (Fampyra-*Responder*), konnte eine Verbesserung im MSWS-12 erzielt werden (-6,10 (12,989) bis -11,11 (21,935)), welche auch klinisch relevant war.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Nach den Vorgaben des G-BA, d. h. entsprechend der allgemein anerkannten Methodik der evidenz-basierten Medizin, ist ein adäquater quantitativer Vergleich zwischen Fampyra und Physiotherapie nicht möglich. Wie oben dargestellt, lassen sich angesichts der Bürde der Gehbehinderung aus dem Vergleich der Resultate für Fampyra und Physiotherapie dennoch Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fampyra ableiten. Dazu lassen sich sowohl qualitative als auch quantitative Aspekte anführen:

- MS ist die häufigste neurologische, Erkrankung im frühen Erwachsenenalter. Die klinische und ökonomische Belastung durch MS ist hoch. Gehbehinderungen stellen dabei aus Sicht der MS-Patienten eine schwerwiegende Belastung dar und betreffen etwa 50% der Patienten nach 8-10 Jahren Erkrankungsdauer. Einschränkungen in der Mobilität und damit verbundene Einschränkungen im Alltag werden von Betroffenen als größte Bürde angesehen.
- Eine Therapie, die direkt an der pathologischen Ursache einer Gehbehinderung der gestörten Reizleitung am demyelinisierten Axon ansetzt und damit die Gehfähigkeit verbessert, gab es vor der Zulassung von Fampyra bisher nicht und stellt damit eine therapeutische Lücke dar.
- Das Gehen ist dabei eine komplexe Funktion, die verschiedene funktionelle Systeme einbindet und beeinhaltet wie z. B. motorische, sensorische, visuelle, zerebelläre und vestibuläre Systeme. Eine Demyelinisierung der Axone in den verschiedenen Systemen führt zu einer verlangsamten Weiterleitung der Aktionspotentiale aufgrund des vermehrten Kalium-Ausstroms an den freigelegten Kalium-Kanälen. Dies kann zu Einschränkungen führen, die sich in einer Vielzahl von MS-Symptomen (z. B. Gehbehinderungen, Ataxie, Muskelschwäche, visuellen Problemen, Spastizität, Schmerzen, Müdigkeit und kognitiven Defiziten) manifestieren.

- Die Physiotherapie fokussiert sich auf die Reduktion körperlicher Einschränkungen und hat zum Ziel, die Aktivität der Patienten zu steigern. Dabei verbessert sie insbesondere die Bewegungs- und Funktionsfähigkeit, stärkt die Muskelkraft und kann Spastizität vorübergehend eindämmen. eine vorhandene Damit kann Physiotherapie das Auftreten von Sekundärkomplikationen wie z. B. Gelenk-Kontrakturen reduzieren. Physiotherapie kann jedoch nicht die beeinträchtigte Reizleitung am demyelinisierten Axon verbessern. Physiotherapeutische Behandlungsansätze zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS sind wenig standardisiert, in ihrer Anwendungspraxis variabel und in der Regel nicht validiert. Publizierte Ergebnisse zu ihrem Nutzen sind auch aus diesen Gründen oft inkonsistent.
- Die Physiotherapie kann ihre Wirkung nur dann erzielen, wenn sie regelmäßig angewendet wird. So zeigen die Ergebnisse einer Meta-Analyse von Snook und Motl 2009 von 22 publizierten Studien mit insgesamt 600 Patienten eine geringfügige, aber klinisch bedeutsame Verbesserung der ambulanten Mobilität durch Trainingsprogramme mit ähnlichen Ergebnissen für alle MS-Verlaufstypen. Die positiven Effekte waren allerdings nur kurzfristiger Natur. Die Autoren deuten an, dass das Interesse und die *Compliance* der Patienten bei längerer Physiotherapie-Behandlung (>3 Monate) sinkt, da für motorisch eingeschränkte Patienten die Physiotherapie eine Bürde darstellt und damit die positiven Effekte der Physiotherapie wieder verringert werden.
- Fampyra ist die erste zugelassene medikamentöse Behandlungsoption zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten mit einem EDSS von 4-7, die direkt an der pathologischen Ursache der Gehbehinderung ansetzt.

Fampyra ist eine Retard-Formulierung mit konstanter, verlängerter Freisetzung des Wirkstoffs 4-Aminopyridin (Fampridin). Mit der Retard-Formulierung von Fampyra wird das pharmakokinetische Profil von 4-Aminopyridin verbessert und die sichere und wirksame Dosierung des kontrolliert hergestellten Präparates gewährleistet.

Fampyra wirkt durch Blockade von Kaliumkanälen direkt in demyelinisierten Axonen, reduziert den Ionenverlust durch diese Kanäle und stellt so die Fähigkeit des Axons zur Fortleitung von Aktionspotentialen wieder her (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2 und Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Diese Wirkung kann die durch die MS enstandenen neurologischen Funktionsausfälle verbessern; für die Verbesserung Gehbehinderung wurde dies in großen pivotalen Studien zu Fampyra nachgewiesen. Die durch Fampyra erzielte verbesserte Gehfähigkeit ist wiederum auf die Linderung eines oder mehrerer die Gehfähigkeit betreffende Symptome (z. B. Muskelschwäche) zurückzuführen. Nach Einnahme von Fampyra verbessert sich die gesamte Mobilität in z. T. beträchtlichem Umfang, was zwar deutlich sichtbar, aber nur schwer messbar ist.

• Aufgrund der geringen Qualität der Physiotherapie-Studien (häufiges Fehlen von Kontrollgruppen, einer doppel-Verblindung und einer meist sehr geringen

Patientenzahl) kann die Wirksamkeit für diese Studien nicht eindeutig belegt werden. Hinzu kommt, dass Physiotherapie-Interventionen oft multidisziplinär sind und meistens auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten und damit nicht standardisiert ("black box of physiotherapy") sind. Um die Auswirkung auf die Gehfähigkeit von MS-Patienten zu bestimmen, ist die Physiotherapie daher nur begrenzt mit der Fampyra-Behandlung vergleichbar.

- Die Wirksamkeit (gemessen durch die Verbesserung im T25FW) und Sicherheit von Fampyra wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase III Studien und in einer Phase II Studie nachgewiesen. Fampyra-Responder wurden in diesen Studien definiert als Patienten, die in drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Ohne Behandlungseffekt hat eine solche Verbesserung eine Zufallswahrscheinlichkeit von 4,8%. Die durchschittliche Verbesserung der Gehfähigkeit (%) war deutlich und betrug bei den Fampyra-Respondern etwa 25,0%. Die subjektive Einschätzung der Gehfähigkeit gemessen mit dem MSWS-12 war bei den Fampyra-Respondern klinisch relevant und auch die Beinkraft (gemessen mittels LEMMT) wurde klinisch relevant verbessert. Langzeitwirksamkeit der Fampyra-Behandlung wurde Die den drei Verlängerungsstudien gezeigt.
- Das CHMP stellte fest, dass Fampyra die Gehbehinderung bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten in einem klinisch relevanten Ausmaß verbessert. Die Wirkung setzte bereits nach 2 Wochen ein und kann anhand einer klinischen Untersuchung (z.B. T25FW) festgestellt werden. Aus diesem Grund wird bei Verschreibung ein *Responder*test nach 2 Wochen auf Wirksamkeit der Fampyra-Gabe durchgeführt. Im Rahmen des *conditional approvals* hat das pharmazeutische Unternehmen zugestimmt, eine weitere Studie mit einem breiteren Endpunkt durchzuführen.
- Die Ergebnisse der vier Physiotherapie-Studien, die mittels der systematischen Literaturrecherche ermittelt wurden (Abschnitt 4.3.2.3.1.2) konnten für drei der vier Studien eine Verbesserung der Gehfähigkeit zeigen (Broekmans et al. 2010, Finkelstein et al. 2008 und Vikmann 2008). Die Studien von Broekmans 2010 und Vikman 2008 konnten die Gehzeit im T25FW lediglich um 0,3 Sekunden verringern, was deutlich unterhalb der erzielten Verringerung der Gehzeit in zwei der drei in die Bewertung eingeflossenen Fampyra-Studien liegt. Lediglich die Studie von Finkelstein erzielte mit 2,5 Sekunden verglichen mit Fampyra-Respondern ähnliche Verbesserungen in der Gehzeit. Diese Studie hat allerdings eine geringere Aussagekraft, da sie weder randomisiert noch kontrolliert war und eine sehr geringe Patientenzahl hatte (12 Patienten).
- Zudem gaben MS-Patienten in einer Befragung an, eine medikamentöse Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit der Physiotherapie vorzuziehen. Dem entsprach auch die hohe *Compliance* in den RCT mit Fampyra.

Bei MS-Patienten mit Gehbehinderung (EDSS 4-7), welche auf die Behandlung mit Fampyra ansprechen, sehen wir für Fampyra einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser begründet sich auf einer deutlichen Verbesserung der Gehfähigkeit und der daraus für die Patienten spürbaren Linderung der Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensumstände.

Fampyra ist das erste und einzige Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten, das sicher und wirksam ist, und deckt damit eine bisher bestehende therapeutische Lücke dieser Erkrankung.

#### 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

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.

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, progrediente, entzündliche und/oder degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems, deren Symptomen ganz überwiegend eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschicht der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde liegt. Entsprechend dem zeitlichen Auftreten und der Entwicklung von Symptomen werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden: schubförmig-remittierende (*relapsing remitting*, RR) MS, bei der eine schubweise Symptomatik mit teilweiser oder vollständiger Remission im Vordergrund steht; primär progrediente (*primary progressive*, PP) MS mit von Beginn an fortschreitend sich verschlechternder Symptomatik und sekundär progrediente (*secondary progressive*, SP) MS, bei der sich nach anfangs schubförmigem Verlauf eine fortschreitende Verschlechterung entwickelt.

Durch das frühe Auftreten von MS im jungen Erwachsenenalter und den oft rasch steigenden Grad der Behinderung sind die Beeinträchtigungen der Betroffenen und damit die persönliche

und auch die ökonomische Belastung durch MS hoch. Einschränkungen der Mobilität stellen dabei sowohl eine besonders große gesundheitliche, als auch eine finanzielle Belastung des Patienten dar und verringern die Lebensqualität der Patienten erheblich.

Bisher existieren keine allgemein anerkannten und zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen, für die eine Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten belegt ist. Anders als z. B. Spasmolytika oder verlaufsmodifizierende bzw. krankheitsmodifizierende Therapien (*Disease Modifying Therapies*, DMTs) setzt Fampyra direkt auf der Ebene der gestörten Nervenfaserfunktion an und fördert die neuronale Funktion, indem es die Leitung von Impulsen über demyelinisierte Axone verbessert.

Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Fampyra, zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei erwachsenen Patienten mit MS verfolgt zwei Ziele:

- 1. Darstellung des medizinischen Nutzens von Fampyra im Vergleich zu Placebo mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin und Quantifizierung desselben sowie
- 2. Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Fampyra im Vergleich zu einer nicht-medikamentösen Maßnahme, der Physiotherapie.

Die wissenschaftliche Fragestellung dieser Nutzenbewertung lautet: Ist für Fampyra in der Indikation "Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4-7)" basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Zusatznutzen gegenüber der Physiotherapie nachweisbar?

#### **Populationen**

In die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Fampyra gegen Placebo sowie in die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der Physiotherapie werden Studien mit erwachsenen Patienten mit MS eingeschlossen, bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala), unabhängig von der Form des Krankheitsverlaufs. Die Skalenabschnitte 4-7 auf der EDSS-Skala repräsentieren die Gehbehinderungen der Patienten und richten sich nach der maximalen Gehstrecke, die ein Patient ununterbrochen gehen kann. Es handelt sich hierbei um Patienten, die ohne Hilfe mindestens 500 m weit gehen können und trotz relativ schwerer Beeinträchtigung 12 Stunden am Tag aktiv sind (EDSS Wert 4,0) bis zu Patienten, die selbst mit Unterstützung nicht mehr als 5 m gehen können und größtenteils an den Rollstuhl gebunden sind, in dem sie jedoch in der Regel 12 Stunden pro Tag selbständig aktiv sind (EDSS Wert 7,0). Ab dem *Score* 6,0 fließt zusätzlich die Zuhilfenahme von Gehhilfen in die Wertung mit ein (Kurtzke, 1983).

#### Zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie

Das zu bewertende Arzneimittel ist Fampridin 10 mg Retard-Tabletten (Handelsname: Fampyra<sup>®</sup>) in der zugelassenen Dosierung (zweimal täglich 10 mg [10 mg b.i.d.]). Fampyra

ist eine Retard-Tablettenformulierung (mit konstanter, verzögerter Wirkstofffreisetzung) des Wirkstoffs Fampridin (4-Aminopyridin oder 4-AP).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht einer nicht-medikamentösen Intervention, der Physiotherapie (Krankengymnastik). Diese wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 28.07.2011 festgelegt. Physiotherapie umschreibt dabei eine Vielzahl an Maßnahmen, wie z. B. Techniken zur Verbesserung der Beweglichkeit einzelner Körperteile und der Mobilität, Verringerung des Muskeltonus (z. B. Bobath, propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation nach Kabat, Vojta), repetitives Training im Sinne eines aufgabenspezifischen Trainings, apparatives Training zur Verbesserung der Mobilität (z. B. Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung), des Gleichgewichts und/oder der Muskelkraft sowie der Ausdauer, ebenso weitere Techniken wie die Ganzkörpervibration (whole body vibration, WBV) und andere.

## Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Gehgeschwindigkeit bzw. Gehzeit gemessen im T25FW
- Gehfähigkeit gemessen durch die MS Walking Scale-12 (MSWS-12)
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Einfluss der Medikation auf das subjektive physische Wohlbefinden
- Veränderungen des neurologischen Status im Vergleich zum Ausgangswert (Einschätzung des behandelnden Arztes)

Muskelkraft gemessen durch den *Lower Extremity Manual Muscle Test* (LEMMT) Score wurden ergänzend berichtet, gingen jedoch aufgrund der unklaren Relevanz der Muskelfunktionsmessungen für den Patienten nicht in die Nutzenbewertung ein.

## Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Alle im klinischen Entwicklungsprogramm durchgeführten, vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten RCT sind placebokontrolliert – aktivkontrollierte RCTs wurden in Absprache mit den Zulassungsbehörden nicht durchgeführt, da im Kontext des Zulassungsverfahrens keine Vergleichstherapie identifiziert werden konnte

(Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher wurde der Nutzen von Fampyra gegenüber Placebo – dem Prinzip der "besten verfügbaren" Evidenz folgend – in einer Meta-Analyse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und wenn möglich quantifiziert. Für die Darstellung der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit wurden zusätzlich offene Studien des pharmazeutischen Unternehmers hinzugezogen (Abschnitt 4.3.2.3).

## 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.

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Einund Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung werden wie folgt definiert und begründet:

<u>Population:</u> Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Fampyra zugelassen ist (Biogen Idec Ltd, 2011): Erwachsene Patienten mit MS und eingeschränkter Gehfähigkeit (EDSS 4-7).

<u>Intervention:</u> Fampridin 10 mg Retard-Tabletten (Handelsname: Fampyra<sup>®</sup>) in der zugelassenen Dosierung (10 mg b.i.d.).

<u>Vergleichstherapie:</u> Die Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA im Beratungsgespräch am 28.07.2011 festgelegt wurde (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2): Die Behandlung mit Physiotherapie. Physiotherapie umschreibt dabei eine Vielzahl an Maßnahmen, wie z. B. Techniken zur Verbesserung der Beweglichkeit einzelner Körperteile und der Mobilität, Verringerung des Muskeltonus (z. B. Bobath, propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation nach Kabat, Vojta), repetitives Training im Sinne eines aufgabenspezifischen Trainings, apparatives Training zur Verbesserung der Mobilität (z. B. Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung), des Gleichgewichts und/oder der Muskelkraft sowie der Ausdauer, ebenso weitere Techniken wie die Ganzkörpervibration (whole body vibration, WBV) und andere.

<u>Kontrollgruppe:</u> Die Kontrollgruppe für die Nutzenbewertung ist Placebo und wurde für die Selektion von Studien zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Placebo ergänzt, um Studien mit direkten Vergleichen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Studien mit anderen potenziellen Brückenkomparatoren als Placebo zu identifizieren und zu selektieren.

Endpunkte: Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss berichtet werden:

- Gehgeschwindigkeit bzw. Gehzeit gemessen im T25FW
- Gehfähigkeit gemessen durch die MS Walking Scale-12 (MSWS-12)
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Einfluss der Medikation auf das subjektive physische Wohlbefinden
- Veränderungen des neurologischen Status im Vergleich zum Ausgangswert (Einschätzung des behandelnden Arztes)

Diese Endpunkte stellen in der Indikation etablierte und mehrheitlich patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele.

Muskelkraft gemessen durch den LEMMT-*Score* wurden ergänzend berichtet, gingen jedoch aufgrund der unklaren Relevanz der Muskelfunktionsmessungen für den Patienten nicht in die Nutzenbewertung ein.

Der T25FW wurde als klinisch relevante Methode zur Identifikation von Patienten gewählt, deren Gehfähigkeit sich unter Behandlung verbessert. Diese Methode wird im Schrifttum als geeignetes Maß zur Feststellung der Gehfähigkeit in der indizierten Patientengruppe akzeptiert (Cohen et al., 2002, Dobkin, 2006, Polman und Rudick, 2010). Maximale Gehgeschwindigkeit über eine kurze Distanz kann die Qualität und Ausdauer des Gehens feststellen, insbesondere bei aufgrund von MS stark behinderten Patienten. Allerdings muss die jeweilige Tagesform berücksichtigt werden, wie in einem Review von Blight diskutiert (Blight, 2011). Daher ist eine *Responder*-Analyse sinnvoll, die über den Behandlungszeitraum die natürlichen, individuellen Schwankungen berücksichtigt. Die *Responder*-Analyse in den Fampyra-Studien verwendete ein strenges Kriterium für *Response*, da die Mehrheit der "on treatment" erzielten Ergebnisse besser sein musste, als das beste aus mehreren "off treatment" erzielten Ergebnisse.

Der objektive klinische Endpunkt zur Bestimmung des Gehvermögens, der T25FW, ist ein validierter Test mit methodischen Stärken, der mit hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit zur Quantifizierung der Gehfähigkeit herangezogen wird und der bekannte Ansprechraten und Schwellenwerte zur Bestimmung einer relevanten Veränderung der Gehfähigkeit aufweist (Pearson et al., 2004). Bei der Wahl eines geeigneten Gehtests bei den untersuchten, aufgrund von MS hinsichtlich der Gehfähigkeit schwer eingeschränkten Patienten wurden auch die methodischen und ethischen Schwächen von Langstrecken-Gehtests, wie z. B. dem 6-Minute Walk Test, berücksichtigt.

Anhand einer Korrelationsanalyse (European Medicines Agency, 2011) konnte eine statistisch signifikante (p <0.001; Korrelationskoeffizient -0.36) Korrelation zwischen dem T25FW und

dem auf einer Selbsteinschätzung des Patienten beruhenden Endpunkt MSWS-12 gezeigt werden. Diese moderate Korrelation ist zu erwarten, da T25FW und MSWS grundsätzlich verschiedene Aspekte des Gehvermögens bewerten:

- 1. Objektive Gehgeschwindigkeit versus subjektives, allgemeines Gehvermögen
- 2. Messung der Gehgeschwindigkeit zu gegebenen Zeitpunkten (T25FW) *versus* subjektiv empfundenes Gehvermögen über 2 Wochen (MSWS-12)
- 3. Objektive Perspektive des Untersuchers *versus* subjektive Perspektive des Patienten

Nur wenige Patienten berichteten in Abwesenheit objektiver Verbesserungen im T25FW eine subjektive Verbesserung in der MSWS-12 (European Medicines Agency, 2011).

Der MSWS-12 basiert auf patientenseitigen Einschätzungen und eignet sich daher zur Bewertung eines patientenrelevanten Nutzens von Interventionen für die Verbesserung der Gehfähigkeit (European Medicines Agency, 2011, Gijbels et al., 2010, Hobart, 2010, McGuigan und Hutchinson, 2004). Das Ansprechen im Gehstreckentest T25FW ("Verbesserung der Gehgeschwindigkeit um 20% im T25FW") wurde ebenfalls durch eine positive Korrelation mit der Verbesserung der Gehfähigkeit in der MSWS-12 als patientenrelevant bestätigt und wird auch im Schrifttum als klinisch relevant beschrieben (Hoogervorst et al., 2004, Kaufman et al., 2000, Kragt et al., 2006, Schwid et al., 2002, van Winsen et al., 2010).

<u>Studientyp</u>: Es wurden lediglich RCT betrachtet, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Eine Ausnahme bildet Abschnitt 4.3.2.3, in welchem auch nicht-randomisierte klinische Studien eingeschlossen wurden.

<u>Studiendauer:</u> Um die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den Fampyra-Studien vergleichen zu können wurde festgelegt, dass die Dauer der Intervention mindestens 9 Wochen lang sein muss. Das entspricht der kürzesten Behandlungsdauer in den Fampyra-Studien. Diese Mindestdauer von 9 Wochen wird als adäquat gesehen, um die patientenrelevanten Endpunkte zuverlässig zu untersuchen.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Fampyra

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien		
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit MS und einem EDSS-Score von 4-7*	Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen		
Intervention	Fampyra in der zugelassenen Dosierung (10 mg <i>b.i.d.</i> , verzögerte Wirkstofffreisetzung)	Fampridin (4-Aminopyridin) zur sofortigen Freisetzung ("immediate release")		
Vergleichstherapie	Behandlung mit Physiotherapie (Krankengymnastik)	Anwendungen, die nicht der Physiotherapie zugeordnet werden können wie Hilfsmittel (z. B. Orthesen, Lokomat), Elektrostimulation mit dem <i>foot drop</i> Stimulator o.ä. Einlagen		
Kontrollgruppe	Placebo oder andere in Deutschland verfügbare medikamentöse oder nicht- medikamentöse Therapie-Optionen zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS- Patienten			
Endpunkte	Mindestens <b>einer</b> der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet werden**.			
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien°	Nicht randomisierte Studien, Review- Artikel, Meta-Analysen, Case Reports		
Studiendauer bzw. Dauer der Intervention	≥ 9 Wochen	< 9 Wochen		
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar.		
EDGG E AAD:	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen			

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS: Multiple Sclerosis

<sup>\*</sup> Für die Studien zur Vergleichstherapie ist es ausreichend, wenn die Patienten im Median oder Mittelwert einen EDSS zwischen 4 und 7 haben oder die Dauer der MS-Erkrankung vergleichbar ist

<sup>\*\*</sup> Für die Studien zur Vergleichstherapie wurde der Endpunkt "gesundheitsbezogene Lebensqualität" nicht berücksichtigt, da für diesen keine Daten aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorliegen und somit kein Vergleich möglich ist. Weiterhin wurde der Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" nicht berücksichtigt, da anzunehmen ist, dass Studien zur Physiotherapie unerwünschte Ereignisse nicht oder nur unzureichend berichten und nicht mit den Fampyra-Studien verglichen werden kann.

<sup>°</sup> In Abschnitt 4.3.2.3 wurden zur Erweiterung der Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen auch nicht randomisierte klinische Studien berücksichtigt.

## 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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für
mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem
zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte
Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie
auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B.
Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

#### Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für das zu bewertende Arzneimittel Fampyra erforderlich, da die Zulassung in den USA am 22.01.2010, also vor über 12 Monaten, erteilt wurde.

Ziel dieser Literaturrecherche war es, publizierte klinische Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren, die zur Frage der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Fampyra bei der Behandlung erwachsener Patienten mit MS wesentliche Informationen liefern. Alle im Entwicklungsprogramm durchgeführten RCT waren placebokontrolliert. Die Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel schloss neben der Suche nach Studien mit direkten Vergleichen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Suche nach placebokontrollierten Studien auch die Suche nach Studien mit direkten Vergleichen zu anderen Kontrollgruppen ein, um für einen indirekten Vergleich auch potenzielle andere "Brückenkomparatoren" als Placebo zu berücksichtigen.

# Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens stützt sich im Wesentlichen auf eine bibliografische Literaturrecherche zum Thema "Physiotherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten".

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zur Behandlung mit Fampyra wurde eine bibliografische Literaturrecherche unter der Fragestellung "Identifikation von Studien (RCT) zur Wirksamkeit der verfügbaren Methoden der Physiotherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten" durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche war es, RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, die placebokontrolliert sind, oder einen indirekten Vergleich mit anderen potenziellen "Brückenkomparatoren" ermöglichen.

Unterstützend hierzu wurde die in dem bereits ursprünglich eingereichten Dossier durchgeführte Literaturrecherche hinzugezogen. Um eine vollständige Evidenzlage zu erhalten, wurde in dieser zweiten Recherche nach nicht randomisierten klinischen Studien sowie Beobachtungsstudien (ausgenommen Case-Reports, Konferenzabstracts) gesucht, welche die Auswirkung der Physiotherapie auf die Gehfähigkeit untersuchen. Dabei wurden verschieden *Outcome*-Parameter zur Gehfähigkeit mit dem Booleschen Operator "oder" verknüpft, um ein umfassendes Ergebnis ohne Einschränkung auf einen bestimmten Outcome-Parameter zu erhalten. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten

fand erst auf Volltextbasis statt. Die Studien wurden nach den in Tabelle 4-3 prädefinierten Einschlusskriterien selektiert. Um die Qualität dieser Studien niedrigerer Evidenzklasse zu erhöhen und um dem medizinischen Fortschritt gerecht zu werden, wurden allerdings abweichend von dieser Tabelle nur Studien der letzten 20 Jahre mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm bei der Selektion berücksichtigt. Die Mindestpatientenzahl wurde ohne formale Fallzahlberechnung festgelegt, um einerseits die Präzision der Schätzer gegenüber Fallstudien (die als nicht relevant erachtet wurden) zu erhöhen und um andererseits die externe Validität der Studienergebnisse zu erhöhen. Weiterhin wurden für diese Suche alle relevanten Studien unabhängig von der Studiendauer eingeschlossen.

## Beschreibung der einzelnen Suchen

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Bei allen Recherchen wurden nur Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext berücksichtigt. Bei der Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wurde der Suchzeitraum auf den Zeitraum ab der Erteilung der Zulassung von Fampyra (2010-2011) beschränkt. Der Grund hierfür ist, dass Studien mit Fampyra vor der Zulassung von Fampyra nur vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt werden konnten. Aufgrund der geringen Trefferzahlen wurde hier keine Einschränkung auf RCT vorgenommen.

Bei der Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde mit Hilfe von validierten Filtern eine Einschränkung auf RCT vorgenommen.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und die zur Identifikation von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene

und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Fampyra für die Bewertung berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra in den gängigen medizinischen Studienregistern anhand der nachfolgend dargestellten Methodik durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org* sowie über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal*, Suchportal der WHO), durchgeführt.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten zur Vergleichstherapie für die Bewertung berücksichtigt wurden, wurde eine weitere Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Physiotherapie in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt. Die Studienregistersuche für die Vergleichstherapie wurde in denselben Datenbanken wie für Fampyra durchgeführt.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die in der systematischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstracts unabhängig von zwei Personen selektiert. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion aufgelöst. Für die Studienregistersuche waren Abstracts und Titel in allen Fällen so eindeutig, dass es für diesen Selektionsschritt nicht erforderlich war, die Volltexte der Studien zu sichten. Die selektierten Studien wurden mit den Studien des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und die nicht ausgeschlossenen Studien wurden in einen Studienpool zusammengeführt.

Auch die in der systematischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche identifizierten Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden unabhängig von zwei Personen selektiert und anhand der Kriterien in Abschnitt 4.2.2 in ihrer Relevanz bewertet.

Studien wurden bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen.

## 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-G):

#### 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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen – Studienberichten und Vollpublikationen der Studien.

Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien.

#### **Datenextraktion**

Die Extraktion der für die Nutzenbewertung relevanten Daten publizierter Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Ein Reviewer extrahierte die Informationen und Daten in standardisierte Tabellen, der zweite überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

## **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Das Verzerrungspotenzial jeder der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt, ggfs. jede Operationalisierung, getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

#### 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 des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

## Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als "niedrig" oder "hoch" eingestuft. 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.

Studien, deren Verzerrungspotenzial als "hoch" eingestuft wurde, wurden <u>nicht</u> von der quantitativen Zusammenfassung (Meta-Analyse) und der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Im Fall eines als "hoch" eingestuften Verzerrungspotenzials wurde das Studienresultat im Kontext von Heterogenitätsbetrachtungen diskutiert; weiterhin konnte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der Effekt des Weglassens der Ergebnisse aus solchen Studien betrachtet werden.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als "hoch" oder "niedrig" eingestuft. Lag bei Studien ein endpunktübergreifend "hohes" Verzerrungspotenzial vor, so wurde in der Regel auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als "hoch" bewertet.

#### 4.2.5 Informations synthese 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.

Im vorliegenden Dossier wurden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika decken für RCT die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Der Patientenfluss in den Einzelstudien wird - wie gefordert - mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Für nicht randomisierte kontrollierte Studien wurde die Darstellung der Studien-Charakteristika anhand des TREND-Statements vorgenommen. Hierbei wurden die *Items* 3b-13 berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die Behandlungen zur Verbesserung der Gehfähigkeit charakterisiert (Test- und Vergleichstherapie, Behandlungsschema) dargestellt. Für nicht randomisierte Studien folgt die Darstellung den Anforderungen des STROBE-Statements und deckt die *Items* 3-13 und 17 ab. Die Beschreibung der Designs umfasst auch eine Charakterisierung der Test- und Vergleichsintervention und des Behandlungsschemas.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> 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.

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), Charakteristika der MS-Erkrankung (Verlauf, Dauer und Schwere der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher (mit Gründen für den Studienabbruch) beschrieben. Der Schweregrad der Erkrankung wurde insbesondere durch die Ausgangswerte der *Scores* charakterisiert, die zur Bewertung des Nutzens der Intervention herangezogen wurden.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Tabelle 4-4: Darstellung der berücksichtigten Zielgrößen

Patientenrelevanter Endpunkt	Entsprechung / Operationalisierung in den RCT
Gehgeschwindigkeit bzw. Gehzeit gemessen im T25FW	Kontinuierliche Response im T25FW. Kontinuierliche Responder im T25FW waren Patienten, die während der eigentlichen Therapiephase (Verum/Placebo), d. h. der jeweiligen Doppelblind- Phase, in mindestens drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als in der Phase ohne Behandlung.
	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW
	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)
	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde, Langzeit)*
	Veränderung der Gehzeit im T25FW**
Unerwünschte Ereignisse	Anteil der Patienten mit zumindest einem unerwünschten Ereignis***
	Anteil der Patienten mit zumindest einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis***
	Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses***

Patientenrelevanter Endpunkt	Entsprechung / Operationalisierung in den RCT		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorhanden		
Einfluss der Medikation auf das subjektive physische Wohlbefinden	Subject Global Impression (SGI)***		
Veränderungen des neurologischen Status im Vergleich zum Ausgangswert (Einschätzung des behandelnden Arztes)	Clinician Global Impression (CGI)***		
Weiterer Endpunkt	Entsprechung / Operationalisierung in den RCT		
Gehfähigkeit gemessen durch die MS Walking Scale- 12 (MSWS-12) <sup>a</sup>	Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12		

<sup>\*</sup> Dieser Endpunkt wird nur in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 für die Bewertung der Langzeit-Sicherheit und-Wirksamkeit von Fampyra herangezogen.

Muskelkraft gemessen durch den LEMMT wurde in den Fampyra-Studien einerseits zur Validierung des primären Endpunkt andererseits zur Verlaufskontrolle der Muskelstärke der Studienteilnehmer herangezogen. Die Patientenrelevanz dieses Test ist nicht unmittelbar ersichtlich. Daher wird dieser Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen sondern dient zur Interpretation der Ergebnisse; insbesondere vor dem Hintergrund, dass die als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Therapieoption, die Physiotherapie, die Verbesserung der Gehfähigkeit vor allem durch eine Stärkung der Muskelkraft erzielt. Der LEMMT beurteilt die Muskelkraft der Beine mittels der manuellen, modifizierten British Medical Research Council (BMRC) Muskelfunktions-prüfungen. Er bewertet die beidseitige Muskelkraft von vier Muskelgruppen (Hüftbeuger, Kniestrecker und -beuger, Fußknöchel-Beuger) mittels Scores von 0,0 bis 5,0. Dabei bedeuten höhere Scores größere Muskelkraft.

Alle weiteren in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustandes des Patienten abbilden und einen für den Patienten spürbaren Erfolg messen. Die Patientenrelevanz der Endpunkte wird wie folgt begründet:

Der T25FW Test ist ein validiertes, im Rahmen klinischer Prüfungen häufig verwendetes, standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Gehfähigkeit. Er liefert präzise Informationen über die Gehbeeinträchtigung des Patienten, erlaubt die Diskriminierung von Unterschieden zwischen Patienten und die Erfassung therapeutischer Effekte (Schwid et al., 2002). Die Gehstreckenmessung über kurze Distanz – 25 Fuß entsprechen ca. 7,6 Metern – ist für fast alle Patienten der Zielpopulation für Fampyra (MS-Patienten mit EDSS 4-7) durchführbar. Selbst Patienten, die auf Gehilfen angewiesen sind (EDSS 6-6,5), können diese Distanz bewältigen. Allerdings ist die Variabilität der Gehzeiten in der Zielpopulation für Fampyra selbst bei dieser kurzen Strecke erheblich. Während ein Gesunder für die Gehstrecke ca. 4-5 Sekunden benötigt, brauchen die Patienten in den Fampyra-Studien zwischen 7 und 50 Sekunden (definiert in den Ein- und Ausschlusskriterien) für die Gehstrecke von 25 Fuß.

<sup>\*\*</sup> Dieser Endpunkt wird nur in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen

<sup>\*\*\*</sup> Diese Endpunkte werden auch in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 für die Bewertung der Langzeit-Sicherheit und-Wirksamkeit von Fampyra herangezogen (jeweils mit dem Zusatz "Langzeit").

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist fraglich, daher wird der Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Ausführungen im Fließtext)

Die Gehfähigkeit wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung anhand der Gehgeschwindigkeit im T25FW beurteilt. Die Gehgeschwindigkeit hat, als nicht lineare Transformation der Gehzeit, hinsichtlich ihrer Verteilung bessere Eigenschaften und reagiert weniger sensitiv auf extreme Werte. Die maximale Gehgeschwindigkeit über eine kurze Distanz gilt als geeignet, sowohl die Qualität des Gehens als auch die Ausdauer des Patienten festzustellen, insbesondere bei aufgrund von MS stark behinderten Patienten (European Medicines Agency, 2011). Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit auch über kurze Distanz haben für den einzelnen MS-Patienten eine offensichtliche Relevanz für den Alltag, z.B. die Bewältigung einer Straßenüberquerung innerhalb einer Grünphase der Fußgängerampel.

In den RCT mit Fampyra wurden drei verschiedene Operationalisierungen der Gehgeschwindigkeit im T25FW verwendet, die alle im Rahmen der Nutzenbewertung präsentiert werden. Die prozentuale Veränderung der Gehgeschwindigkeit berücksichtigt das Patienten-individuelle Potential für eine Veränderung. Weiterhin wurden zwei *Responder*-Definitionen verwendet: Als kontinuierliche *Responder* im T25FW wurden solche Patienten definiert, die während der eigentlichen Therapiephase (Verum/Placebo), d. h. der jeweiligen Doppelblind-Phase, in mindestens drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als in der Phase ohne Behandlung. Darüber hinaus wurde in einer *Post-hoc-*Analyse der Anteil der Patienten betrachtet, die eine 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit im Vergleich zum Ausgangswert erzielen konnten.

Die *Response*-Endpunkte bzgl. des T25FW, kontinuierliche Verbesserung sowie die 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit beinhalten bereits das Kriterium eines klinisch relevanten Unterschiedes im Vorher-Nachher-Vergleich des einzelnen Patienten. Bei den betrachteten quantitativen Endpunkten, insbesondere solchen, die sich auf mittels Skalen gemessene Veränderungen beziehen, wurde der Therapieeffekt (Gruppenunterschied) auf seine klinische Relevanz hin beurteilt.

Der Endpunkt "Kontinuierliche *Response* im T25FW" war der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien für Fampyra. Da dieser Endpunkt nicht etabliert war, sah das Protokoll der Studie MS-F203 ein 3-stufiges Analyseverfahren vor. Positive Resultate in allen 3 Stufen waren Bedingung für ein positives Gesamtergebnis der Studie:

- 1. Zeige, dass der Anteil der *Responder* in der Fampyra-Gruppe signifikant größer ist als in der Placebogruppe.
- 2. Validierung des verwendeten Endpunktes: zeige, dass kontinuierliche T25FW-Responder signifikant bessere MSWS-12 Resultate als Nicht-Responder (unabhängig von der Behandlung) aufweisen.
- 3. Zeige, dass der Effekt bei den *Respondern* anhält (letzte *on-treatment* Messung im Vergleich zum Ausgangswert). Die positiven Resultate der Studie MS-F203 wurden in der Studie MS-F204 reproduziert.

Anhand einer Korrelationsanalyse konnte eine statistisch signifikante Korrelation (p < 0,001; Korrelationskoeffizient -0,36) zwischen dem T25FW (prozentuale Änderung der Gehgeschwindigkeit) und dem validierten, patientenberichteten und patientenrelevanten Endpunkt MSWS-12 gezeigt werden (European Medicines Agency, 2011).

Die MSWS-12 basiert auf einem 12 Fragen umfassenden Patientenfragebogen und gilt im klinischen Alltag und in der Fachliteratur als eine zuverlässige und valide Skala zur Verlaufskontrolle und zur patienteneigenen Bewertung der Wirksamkeit von Interventionen in Bezug auf die Verbesserung der Gehfähigkeit und untermauert die objektive Bewertung der Gehgeschwindigkeit (T25FW) durch Elemente wie beispielsweise Gleichgewicht, Ausdauer und Gehstrecke, Anstrengung beim Gehen, etwaige Notwendigkeit von Hilfsmitteln beim Gehen sowie erhöhte Konzentration beim Gehen (Hobart et al., 2003). Die MSWS-12 gibt somit die subjektive, vom Patienten empfundene Verbesserung der Gehfähigkeit wieder und ist somit patientenrelevant. Um die klinische Relevanz von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen zu bewerten, wurde neben dem Vergleich der Gruppenmittel eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Kriterium für die Response eines einzelnen Patienten im MSWS-12 wurde eine Verbesserung von 6 Punkten (minimum clinically important difference; MCID) auf der MSWS-12-Skala im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen (Hobart, 2010).

Der Erfolg der Behandlung mit Fampyra wurde anhand des in den Fampyra-Studien MS-F203 und MS-F204 spezifizierten Response-Kriteriums, der Verbesserung der Gehgeschwindigkeit in mindestens drei von vier T25FW-Tests im Vergleich zum maximalen off-treatment Wert, beurteilt. Dieses "Ansprechen der Patienten auf die Behandlung", im Zusammenspiel mit den Ergebnissen zur Quantifizierung des Effektes und den validierten Skalen ist geeignet, patientenrelevante Verbesserungen der Gehfähigkeit abzubilden.

Das Erreichen eines guten Ergebnisses im SGI und der CGI stellen einen für den Patienten relevantes Therapieziel dar und wurden berücksichtigt, da sie mit einer standardisierten Skala (Likert-Skala) erfasst wurden.

Subjektive Zielkriterien wurden mit validen Messinstrumenten (Skalen, z.B. der MSWS-12 und dem SGI) erfasst. Der T25FW erfolgte während der Studie ebenfalls unter standardisierten Bedingungen. So wurden z. B. nach Möglichkeit die Messungen des T25FW an allen Studienbesuchen des jeweiligen Patienten durch ein und dieselbe Person durchgeführt, die Gehgeschwindigkeit für einen einzelnen Studienbesuch ergab sich aus der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit zweier aufeinanderfolgender Tests, die durch eine maximal fünf-minütige Pause voneinander getrennt waren, etc.

Die ebenfalls im Entwicklungsprogramm verwendete Modified Ashworth Scale, eine Skala zur Messung der Spastizität, wurde nicht im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet, weil sie weder valide noch verlässlich ist und vor allem nicht die Funktionseinschränkungen durch die Spastik misst, sondern nur die Tonuserhöhung der Muskeln (Sunnerhagen, 2010).

Die Endpunkte sind daher als valide zu betrachten und geeignet den patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich der Verbesserung der Gehfähigkeit abzubilden.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> 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 des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Waren die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung und ihren Populationsund Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen, erfolgte die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wurde mit der Software *Review Manager* (RevMan, Version 5) durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (*Random Effect Model*, REM); Modelle mit festen Effekten (*Fixed Effect Model*, FEM) wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, mit Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des *Odds Ratio* (OR) zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko). Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Verlangt man, dass das Konfidenzintervall vollständig auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegen muss, so ist dieses Verfahren äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen (Lange et al., 2010). Für den Fall, dass sich keine aussagekräftigen Irrelevanzgrenzen für den Gruppenvergleich approximieren ließen, wurden zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Auf klinische Relevanz eines statistisch signifikanten Unterschiedes wurde geschlossen, falls das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig oberhalb von 0,2 bzw. vollständig unterhalb von -0,2 lag.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines *Forest-Plots*, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden KI abgetragen wurde. Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I² Statistik (Higgins et al., 2003). Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I² Statistik galten die im Cochrane Handbuch (The Cochrane Collaboration, 2008) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität gemäß IQWiG-Methoden (IQWiG, 2011) nicht bedeutsam, d. h. p >0,2 (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität wurden zusammenfassende Schätzer berechnet; die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde allerdings kritisch diskutiert und

mögliche Ursachen der Heterogenität wurden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sollten für folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität / Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien bei denen das Verzerrungspotenzial als "hoch" eingestuft wird?)
- Modellwahl bei der Meta-Analyse (FEM statt REM)
- Wahl des Effektmaßes (standardisierte Mittelwertdifferenz statt Mittelwertdifferenz)

Sensitivitätsanalysen, die Robustheit der Ergebnisse bei Verwendung von Modellen mit festen Effekten (FEM) für die Berechnung des Gesamtschätzers zeigen sollten, wurden für alle Endpunkte durchgeführt. Die Wahl des Modells für die Meta-Analyse beeinflusst einerseits die Präzision des Gesamtschätzers und andererseits die Gewichtung der Einzelstudien in der Meta-Analyse. Die Resultate der Sensitivitätsanalysen wurden immer dann präsentiert, wenn sie von denen der Hauptanalyse abwichen (z. B. signifikant *versus* nicht signifikant) oder wenn sie Erklärungen im Falle von Heterogenität liefern konnten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen können dem Dokument (AMS GmbH, 2011) entnommen werden.

Die standardisierte Mittelwertdifferenz wurde zur Bewertung der klinischen Relevanz für quantitative Endpunkte herangezogen und dann dargestellt, wenn die Analyse der Mittelwertdifferenz einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte.

## 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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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.

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 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. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die folgenden Subgruppen sollten zur Beurteilung des Therapieeffektes – insbesondere bei Vorhandensein substantieller Heterogenität – betrachtet werden, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gab:

• Geschlecht (Männer / Frauen)

- Alter (≤65 Jahre gegen >65 Jahre)
- EDSS (EDSS 4-5,5 / EDSS 6 / EDSS 6,5-7)
- Behandlung mit DMT (user / non-user)
- Behandlung mit DMT und Spasmolytika (user / non-user)

Keine der hier berichteten Subgruppenanalysen war *a priori* geplant. Die Trennpunkte für die Subgruppen, bei denen der subgruppenbildende Faktor ein quantitatives Merkmal ist, ist wie folgt begründet: Der Trennpunkt für die Subgruppen nach Alter folgt der üblichen Kategorisierung für ältere Patienten. Die Kategorisierung der Patienten nach EDSS erfolgte unter dem Gesichtspunkt der Verteilung der EDSS in den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Die Stratifizierung erfolgte anhand der Terzile der EDSS-Verteilung in einer gepoolten Analyse der drei zulassungsrelevanten RCT.

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

Möglicherweise variierende Effekte zwischen Subgruppen wurden mittels des in RevMan implementierten Tests auf Unterschiede zwischen Subgruppen (Interaktionstest) untersucht. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die statistische Signifikanz Voraussetzung (p < 0,05). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Meta-Regressionen wurden nicht durgeführt. Konnte kein Hinweis auf eine Effektmodifikation gezeigt werden (Interaktionstest p>0,2), so wurden die Resultate der Meta-Analyse getrennt nach Subgruppenkategorien im *Forest Plot* ohne weitere Diskussion dargestellt.

Neben den oben angegebenen Subgruppenanalysen wird im Rahmen der Nutzenbewertung (Fampyra *versus* Placebo) eine weitere Subgruppenanalyse präsentiert. Wie in Modul 3, Abschnitt 3.2.2 beschrieben, kann Fampyra seine Wirkung nur zu bestimmten Phasen der Demyelinisierung entfalten. Daher spricht ein Teil der behandelten Patienten in Bezug auf die Symptomatik der Gehbeschwerden auf Fampyra an, ein Teil zeigt keine Verbesserung des Gehvermögens. Eine Voraussage eines Ansprechens eines bestimmten Symptoms (wie z. B. der Gehfähigkeit) auf die Gabe von Fampyra bei MS-Patienten ist nicht möglich. Im Zulassungsprozess wurden Faktoren gesucht, die ein Ansprechen von Fampyra hinsichtlich des Gehvermögens vorhersagbar machen. Als zuverlässiges Messinstrument für das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung wurde der T25FW gewählt. Explorative Analysen auf der Basis gepoolter Daten konnten jedoch keinen prognostischen Faktor für das Ansprechen der Patienten im Gehstreckentest T25FW identifizieren. Aufgrund des Fehlens solcher prognostischer Faktoren lässt sich keine Subgruppenanalyse definieren, bei der das subgruppenbildende Merkmal vor Behandlungsbeginn feststeht.

Daher wird als Subgruppenanalyse der prospektiv geplante und in Protokoll und Analyseplan der RCT MS-F203 und MS-F204 präspezifizierte Vergleich Fampyra-*Responder* (im T25FW) bzw. der Fampyra-*Non-Responder* gegenüber Placebo dargestellt. Als T25FW-*Responder* wurden Patienten definiert, die während der eigentlichen Therapiephase (Verum/Placebo),

d. h. der jeweiligen Doppelblindphase, in mindestens drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als in der Phase ohne Behandlung.

Da das subgruppenbildende Merkmal (Response im T25FW) nach Therapiebeginn (nach Randomisierung) erhoben wurde, wurden die Resultate dieser "Responderanalyse" vorsichtig interpretiert. Sie erhalten aber dadurch einen besonderen Stellenwert, dass neben dem über alle Patienten hinweg geschätzten Gesamteffekt insbesondere der Effekt bei Patienten, die ein Therapieansprechen im T25FW zeigen, von Bedeutung ist. Daher erhält die Betrachtung der Fampyra-Responder Gruppe eine wichtige Bedeutung. Ein klinischer Behandlungserfolg stellt sich erfahrungsgemäß nach kurzer Behandlungsdauer ein. Gemäß Fachinformation wird bei Verschreibung von Fampyra empfohlen, Verbesserungen nach 2 Wochen mittels eines Gehtests zu überprüfen. Eine Fortbehandlung ist laut Fachinformation bei einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (etwa gemessen im T25FW) angezeigt, ein Absetzen im Falle eines Ausbleibens einer solchen Verbesserung.

## 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als "Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"<sup>8</sup>, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen"<sup>9</sup> oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen"<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist $^{11}$ .

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen <sup>12</sup>.

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

- Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.
- Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen (Glenny et al., 2005). Die Ermittlung eines solchen gemeinsamen Vergleichsarms gestaltet sich allerdings beim indirekten Vergleich einer medikamentösen mit einer nichtmedikamentösen Intervention schwierig. Das Entwicklungsprogramm von Fampyra beruht auf doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien.

Den Ergebnissen der Literaturrecherche vorgreifend, konnten keine Studien identifiziert werden, die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs zur beschriebenen Fragestellung geeignet gewesen wäre. Daher wird an dieser Stelle keine Methodik zu indirekten Vergleichen präsentiert.

## 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).

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> 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.

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)

## 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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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", Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1091-001	nein	abgeschlossen	3x 1 Tag mit einer bis zu 8 Tage dauernden Wash-out Periode zwischen den einzelnen Dosen	Fampridin: 5 bis 10 mg* 7,5 bis 12,5 mg* Placebo
0293-001US	nein	abgebrochen	10 Tage	Fampridin: 30 oder 40 mg <i>b.i.d.</i> Placebo
0494-001US	nein	abgeschlossen	6 Wochen	Fampridin: 12,5, 17,5, 22,5 mg <i>b.i.d.</i> Placebo
0995-001US	nein	abgeschlossen	1 Woche/ Behandlung	Fampridin: 17,5 mg b.i.d. Placebo
Rush-002	nein	abgeschlossen	1 Tag	10 bis 25 mg Placebo
Rush-003	nein	abgeschlossen	1-5 Tage	7.5 mg bis 53.5 mg Placebo
MS-F200	nein	abgeschlossen	7 Wochen	Fampridin: 5, 15, 25 mg Placebo
MS-F201	nein	abgeschlossen	13 Wochen (8 Wochen Dosis- Eskalation)	Fampridin: 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg <i>b.i.d.</i> (Dosis-Eskalation) Placebo
MS-F202	nein	abgeschlossen	20 Wochen (15 Wochen doppelblind)	Fampridin: 10, 15 oder 20 mg <i>b.i.d.</i> Placebo
MS-F203	ja	abgeschlossen	21 Wochen (14 Wochen doppelblind)	Fampridin: 10 mg <i>b.i.d.</i> Placebo
MS-F204	ja	abgeschlossen	14 Wochen (9 Wochen doppelblind)	Fampridin: 10 mg <i>b.i.d.</i> Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DER-401	nein	laufend	18 Monate	Dalfampridin-ER: 10 mg <i>b.i.d</i>
				Dalfampridin-ER: 5 mg <i>b.i.d</i>
				Placebo

<sup>\*</sup> Die Fampridin-Dosierung wurde anhand des Serumspiegels individuell angepasst. *b.i.d.*: 2 mal täglich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-5 bildet den Studienstatus zum 03.11.2011 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie		
1091-001	Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis		
0293-001US	abgebrochen, Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis		
0494-001US	Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis		
0995-001US	Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis		
Rush-002	Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis		
Rush-003	Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis		
MS-F200	Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis		
MS-F201	Dosis-Eskalations-Studie (Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosis)		
DER-401	Kein Bericht oder Vollpublikation verfügbar		

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zum bewertenden Arzneimittel Fampyra sollen im Folgenden beschrieben werden (siehe auch Abbildung 1).

Für die Ergebnisse zur Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird auf Abschnitt 4.3.2.3.1.2 verwiesen.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Fampyra durchgeführt, da eine Zulassung in einem anderen Land länger als 12 Monate bestanden hat. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Personen nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 23.01.2012 erzielte insgesamt 136 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=25) wurden die verbleibenden 111 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 109 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die zwei verbleibenden Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprach eine Publikation nicht den gesetzten Anforderungen und wurde begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-143; Ausschlussgrund: Keine RCT). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche mit dem zu

bewertenden Arzneimittel eine relevante Publikation. Diesem relevanten Treffer ist eine Einzelstudie zuzuordnen.

Die in diesen Publikationen veröffentlichten Daten entsprechen der vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserten Studie MS-F204 (siehe Tabelle 4-5)

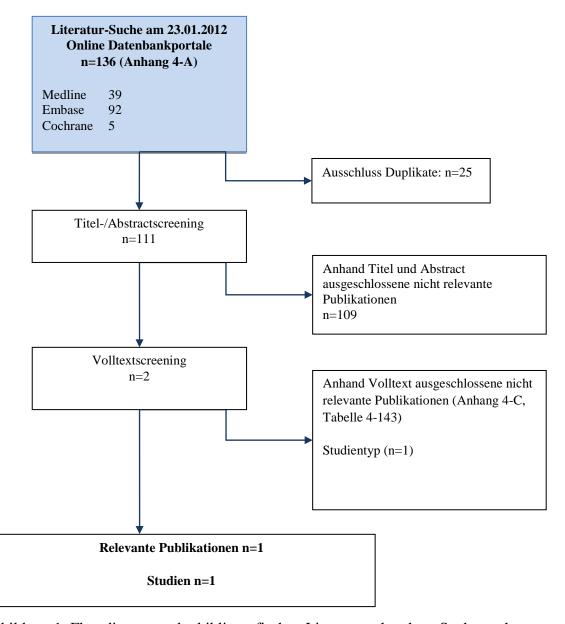


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

## 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. b)
MS-F202	Clinicaltrials.gov	ja	nein*
	(ClinicalTrials.Gov, 2011d)		
	International Clinical Trials Registry Platform (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011d)		
MS-F203	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.Gov, 2011h) International Clinical Trials Registry Platform (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011h)	ja	nein*
MS-F204	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.Gov, 2011f) International Clinical Trials Registry Platform (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011f)	ja	ja (Goodman et al., 2010)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: n. d.=bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

<sup>\*</sup> Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben und begründet wurde der Suchzeitraum für die systematische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel auf den Zeitraum ab der Erteilung der Zulassung von Fampyra (2010-2011) beschränkt.

## 4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
Studie	Studie zur Zulassung des zu	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag <sup>c</sup>	Publikation
	bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
ggf. Zwi	schenüberschri	ift zur Strukt	urierung de	s Studienpools		
placebo	kontrolliert					
MS- F202	nein	ja	nein	ja (Acorda Therapeutics Inc., 2008a)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011d) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011d)	ja (Goodman et al., 2008)}
MS- F203	ja	ja	nein	ja (Acorda Therapeutics Inc., 2008b)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011h) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011h)	ja (Goodman et al., 2009)
MS- F204	ja	ja	nein	ja (Acorda Therapeutics Inc., 2008c)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011f) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011f)	ja (Goodman et al., 2010)
aktivko	aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)					
	nicht zutreffend					
a: Bei A	a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.					

	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>			
Studie	Studie zur Zulassung des zu	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag <sup>c</sup>	Publikation	
	bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

# 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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MS-F202 (Acorda Therapeutics Inc., 2008a)	Phase II, RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (24), (Dose Response Study)	Erwachsene mit Multipler Sklerose	Fampridin: 10 mg b.i.d. (n=52) 15 mg b.i.d. (n=50) 20 mg b.i.d. (n=57) Placebo (n=47)	20 Wochen (15 Wochen doppelblind)	USA 2/2003 – 12/2003	Primäre Endpunkte: Prozentuale Verbesserung der durchschnittlichen Geschwindigkeit (gemessen im T25FW) Anzahl Responder im T25FW (kontinuierliche Response) Patietenrelevante sekundäre Endpunkte CGI und SGI Prozentuale Veränderung des MSWS-12 Scores Prozentuale Veränderung des LEMMT-Scores Unerwünschte Ereignisse
MS-F203 (Acorda Therapeutics Inc., 2008b)	Phase III, RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (33)	Erwachsene mit Multipler Sklerose	Fampridin: 10 mg <i>b.i.d.</i> (n=229*) Placebo (n=72)	21 Wochen (14 Wochen doppelblind)	USA und Kanada 6/2005 – 6/2006	Primärer Endpunkt: Anzahl Responder im T25FW (kontinuierliche Response) Prozentuale Veränderung des MSWS-12 Scores Patietenrelevante sekundäre Endpunkte: Prozentuale Verbesserung der durchschnittlichen Geschwindigkeit (gemessen im T25FW) Prozentuale Veränderung des LEMMT-Scores 20%-ige

Stand: 01.02.2012

Fampridin (Fampyra®) Seite 73 von 552

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						CGI und SGI
						Unerwünschte Ereignisse
MS-F204	Phase III, RCT,	Erwachsene mit	Fampridin:	14 Wochen	USA und Kanada	Primärer Endpunkt:
(Acorda Therapeutics	doppelblind, parallel, multizentrisch (39)	Multipler Sklerose	10 mg <i>b.i.d.</i> (n=120)	(9 Wochen doppelblind)	5/2007 – 2/2008	Anzahl <i>Responder</i> im T25FW (kontinuierliche <i>Response</i> )
Inc., 2008c)			Placebo (n=119)			Patietenrelevante sekundäre Endpunkte:
						Prozentuale Verbesserung der Gehgeschwindigkeit im T25FW
						Prozentuale Veränderung des MSWS-12 <i>Scores</i>
						CGI und SGI
						Unerwünschte Ereignisse
						Prozentuale Veränderung des LEMMT-Scores

Stand: 01.02.2012

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; LEMMT: Lower Extrimity Manual Muscle Testing; CGI: Clinician Global Impression; SCI: Subject Global Impression; MSWS-12: 12 Item MS Walking Scale; MSQLI: Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory; SSQ und CSQ: Subject and Clinician Summary Questionnaires; T25FW: Timed 25 Foot Walking \*ein Patient wurde randomisiert, hat aber nicht das Medikament genommen, daher eigentlich n=228; b.i.d.: 2 mal täglich

Fampridin (Fampyra®) Seite 74 von 552

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra	Placebo	Behandlungsschema
MS-F202 (Acorda Therapeutics Inc., 2008a)	10, 15 oder 20 mg Fampridin-Tabletten	Placebo-Tabletten	Woche 1: <i>Screening</i> Woche 2-3: Placebo <i>Run-in</i> Woche 4: <i>Upward</i> Titration Woche 5: <i>Upward</i> Titration Woche 6-17: <i>Stable dose</i> Behandlung Woche 18: <i>Downward</i> Titration Woche 19-20: <i>Post-Rx</i> Nachbeobachtung
MS-F203 (Acorda Therapeutics Inc., 2008b)	10 mg Fampridin- Tabletten	Placebo-Tabletten	Woche 1: <i>Screening</i> Woche 2-3: Placebo <i>Run-in</i> Woche 4-17: doppelblinde Behandlung Woche 18-21: Keine Behandlung
MS-F204 (Acorda Therapeutics Inc., 2008c)	10 mg Fampridin- Tabletten	Placebo-Tabletten	Woche 1: <i>Screening</i> Woche 2-3: Placebo <i>Run-in</i> Woche 4-12: doppelblinde Behandlung Woche 13-14: Keine Behandlung

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Charakteristika der in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Verlauf, Dauer und Schwere der Erkrankung (Tabelle 4-11), *Baseline Efficacy*-Messungen (Tabelle 4-12) und Patientendisposition (Tabelle 4-13).

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

Studie Gruppe	N	Alter Jahre Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m(%)	Krankheitsverlauf RR/PP/SP/PR (%)	Krankheitsdauer (Jahre) Mittelwert (SD)	EDSS Mittelwert (SD)
MS-F202						
Fampyra* Placebo	52 47	49,8 (8,34) 49,0 (8,99)	69,2 / 30,8 57,4 / 42,6	19,2 / 23,1 /57,7 27,7 / 25,5 / 46,8	10,96 (7,15) 13,91 (8,82)	5,83 (0,90) 5,87 (0,97)
MS-F203						
Fampyra Placebo	228 72	51,5 (8,72) 50,9 (8,88)	71,1 / 28,9 59,7 / 40,3	27,2 / 13,6 / 54,8 / 4,4 29,2 / 19,4 /48,6 / 2,8	13,4 (8,29) 12,7 (10,8)	5,77 (1,01) 5,76 (1,07)
MS-F204						
Fampyra Placebo	120 119	51,8 (9,55) 51,7 (9,83)	73,3 / 26,7 62,2 / 37,8	35,8 / 8,3 / 51,7 / 4,2 33,6 / 17,6 / 47,1 / 1,7	14,4 (9,51) 13,1 (8,69)	5,83 (0,97) 5,55 (1,19)

<sup>\*</sup> Nur die Population wird betrachtet, die die 10 mg Dosis des Wirkstoffs Fampridin bekommen hat; RR: Relapsing Remitting (schubförmig); PP: Primary Progressive (primär progredient); SP: Secondary Progressive (sekundär progredient); PR: Progressive Relapsing (progredient-schubförmig); EDSS: Expanded Disability Status Scale (erweiterter Behinderungsgrad)

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

Studie	Baseline Efficacy Messungen**							
Gruppe	Gehgeschwindigkeit (T25FW) [Fuß/Sekunde] Mittelwert (SD)	LEMMT Mittelwert (SD)	MSWS-12 Mittelwert (SD)	SGI Mittelwert (SD)				
MS-F202								
Fampyra*	1,94 (0,87)	3,98 (0,66)	76,31 (16,17)	4,32 (1,00)				
Placebo	1,87 (0,90)	4,05 (0,69)	75,71 (16,57)	4,38 (0,80)				
MS-F203								
Fampyra	2,05 (0,75)	4,06 (0,59)	70,68 (18,55)	4,59 (0,94)				
Placebo	2,07 (0,71)	3,97 (0,74)	68,48 (22,30)	4,67 (0,93)				
MS-F204								
Fampyra	2,12 (0,75)	3,91 (0,60)	73,80 (17,75)	4,29 (0,88)				
Placebo	2,20 (0,68)	3,96 (0,58)	67,68 (22,56)	4,36 (0,85)				

<sup>\*</sup> Nur die Population wird betrachtet, die die 10 mg Dosis des Wirkstoffs Fampridin bekommen hat

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Disposition	Fampyra n (%)	Placebo n (%)
MS-F202	Studie regulär beendet:	50 (96,2)	45 (95,7)
	Studie abgebrochen:	2 (3,8)	2 (4,3)
	- Einwilligung zurückgezogen	1 (1,9)	0
	- Lost to Follow-up	1 (2,1)	1 (2,1)
	- Unerwünschte Ereignisse	0	1 (2,1)
MS-F203	Studie regulär beendet:	212 (92,6)	71 (98,6)
	Studie abgebrochen:	17 (7,4)	1 (1,4)
	- Einwilligung zurückgezogen	4 (1,7)	0
	- Lost to Follow-up	0	1 (1,4)
	- Unerwünschte Ereignisse	11 (4,8)	0
	- Andere	2 (0,9)	0
MS-F204	Studie regulär beendet:	113 (94,2)	114 (95,8)
	Studie abgebrochen:	7 (5,8)	5 (4,2)
	- Non-compliance with protocol	2 (1,7)	1 (0,8)
	- Unerwünschte Ereignisse	4 (3,3)	4 (3,4)
	- Andere	1 (0,8)	0

<sup>\*\*</sup> Baseline Efficacy Messungen mit der ITT: (F/P) MS-F202: n=51/47; MS-F203: n=224/72; MS-F204 n=119/118

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

		Fampyr	a		Placebo		
Studie Gruppe	Verwendung von Spasmolytika		Alle - Patienten*		Verwendung von Spasmolytika		
	Nein	Ja	1 attenten	Nein	Ja		
MS-F202							
DMT non-user DMT user Alle Patienten	11 (21,6) 15 (29,4) 26 (51,0)	9 (17,6) 16 (31,4) 25 (49,0)	20 (39,2) 31 (60,8) 51 (100,0)	8 (17,0) 13 (27,7) 21 (44,7)	9 (19,1) 17 (36,1) 26 (55,3)	17 (36,1) 30 (63,8) 47 (100,0)	
MS-F203							
DMT non-user DMT user Alle Patienten	42 (18,7) 57 (25,5) 99 (44,2)	34 (15,2) 91 (40,6) 125 (55,8)	76 (33,9) 148 (66,1) 224 (100,0)	10 (13,9) 21 (29,2) 31 (43,1)	11(15,3) 30 (41,7) 41 (57,0)	21(29,2) 51 (70,8) 72 (100,0)	
MS-F204							
DMT non-user DMT user Alle Patienten	20 (16,8) 39 (32,8) 59 (49,6)	17 (14,3) 43 (36,1) 60(50,4)	37 (31,1) 82 (68,9) 119 (100,0)	23 (19,5) 37 (31,3) 60 (50,8)	13 (11,0) 45 (38,1) 58 (49,2)	36 (30,5) 82 (69,5) 118 (100,0)	

DMT: Disease Modifying Therapy

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Fampyra	a		Placebo		
Studie Gruppe	Verwendung von Spasmolytika		Alle - Patienten*		Verwendung von Spasmolytika		
	Nein	Ja	1 attenten	Nein	Ja	- Patienten*	
MS-F202							
Physiotherapie keine Alle Patienten	1 (2,0) 25 (50,0) 26 (52,0)	2 (4,0) 22 (44,0) 24 (48,0)	3 (6,0) 47 (94,0) 50 (100,0)	1(2,3) 18(40,9) 19 (43,2)	4 (9,1) 21 (47,7) 25(56,8)	5 (11,4) 39 (88,6) 44 (100,0)	
MS-F203							
Physiotherapie keine' Alle Patienten	15(7,4) 73 (35,8) 88 (43,1)	22 (10,8) 94 (46,1) 116 (56,9)	37 (18,1) 167 (81,9) 204 (100,0)	4 (6,3) 23 (35,9) 27 (42,2)	5 (7,8) 32 (50,0) 37 (57,8)	9 (14,1) 55 (85,9) 64 (100,0)	
MS-F204							
Physiotherapie keine Alle Patienten	12 (10,7) 45 (40,2) 57 (50,9)	11 (9,8) 44 (39,3) 55 (49,1)	23 (20,5) 89 (79,5) 112 (100,0)	7 (6,8) 42 (40,8) 49 (47,6)	9 (8,7) 45 (43,7) 54(52,4)	16 (15,5) 87 (84,5) 103 (100,0)	

DMT: Disease Modifying Therapy,

<sup>\*</sup> Im Gegensatz zu den Tabellen Tabelle 4-9-Tabelle 4-13 bezieht sich diese Tabelle lediglich auf Patienten mit einem EDSS von 4-7, was der Zielpopulation entspricht. Dadurch kommt es bei einigen Patientenzahlen zu geringen Abweichungen.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Fampyra		Placebo		
Studie Gruppe	DMT		Alle Patienten*	D	Alle - Patienten*	
	Non-User	User	- I attenten	Non-User	User	- Tauchten
MS-F202						
SP RR PP	12 (40,0) 1 (11,1) 7 (63,6)	18 (60,0) 8 (88,9) 4 (36,4)	30 9 11	6 (28,6) 0 (0,0) 10 (83,3)	15 (71,4) 11 (100,0) 2 (16,7)	21 11 12
MS-F203						
SP RR PP PR	43(36,4) 6 (12,0) 19 (73,1) 5 (50,0)	75 (63,6) 44 (88,0) 7 (26,9) 5 (50,0)	118 50 26 10	8 (24,3) 3 (18,8) 7 (53,8) 2 (100,0)	25 (75,7) 13 (81,2) 6 (46,2) 0 (0,0)	33 16 13 2
MS-F204						
SP RR PP PR	24 (40,7) 5 (12,8) 8 (88,9) 0 (0,0)	35 (59,3) 34 (87,2) 1 (11,1) 5 (100,0)	59 39 9 5	18 (34,0) 3 (9,4) 11 (68,7) 0 (0,0)	35 (66,0) 29 (90,6) 5 (31,3) 2 (100,0)	53 32 16 2

DMT: Disease Modifying Therapy,

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

Generell gilt anzumerken, dass sich alle Angaben zum Studiendesign und zur Studienpopulation auf die Studienpopulation d. h. alle eingeschlossenen Patienten mit allen EDSS-Stufen (1,5-7) beziehen. Diese Abweichung von der Zielpopulation, welche nur Patienten mit einem EDSS von 4-7 beinhaltet, kann hier akzeptiert werden, da jeweils mehr als 80% der in den Studien eingeschlossenen Patienten der Zielpopulation gemäß Zulassung (EDSS von 4-7) entspricht. Lediglich 4 von 99 Patienten (4%) aus der Studie MS-F202, 28 von 300 Patienten (9,3%) aus der Studie MS-F203 und 22 von 239 Patienten (9,2%) aus der Studie MS-F204 hatte einen EDSS <4 und entsprechen damit nicht der Zielpopulation von Fampyra gemäß Zulassung.

Es kommen für die folgende Nutzenbewertung nur RCT in Frage, da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Alle im klinischen Entwicklungsprogramm durchgeführten, vom Hersteller zur Verfügung gestellten, RCTs sind placebokontrolliert. Aktivkontrollierte RCTs wurden vom Hersteller in Absprache mit den Zulassungsbehörden nicht durchgeführt.

Studienteilnehmer waren erwachsene Männer und Frauen mit MS, die in der Lage waren, zwei aufeinanderfolgende T25FW innerhalb von jeweils 8 bis 45 Sekunden (MS-F203 und

<sup>\*</sup> Im Gegensatz zu den Tabelle 4-9-Tabelle 4-13 bezieht sich diese Tabelle lediglich auf Patienten mit einem EDSS von 4-7, was der Zielpopulation entspricht. Dadurch kommt es bei einigen Patientenzahlen zu geringen Abweichungen. RR: Relapsing Remitting (schubförmig); PP: Primary Progressive (primär progredient); SP: Secondary Progressive (sekundär progredient); PR: Progressive Relapsing (progredient-schubförmig)

MS-F204) bzw. innerhalb von 8 bis 60 Sekunden (MS-F202) bei der Eingangsuntersuchung (Screening) zu absolvieren.

Alle in die Bewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem randomisierten, doppelblinden Parallelgruppendesign durchgeführt. In allen Studien wurde eine Dosierung von 10 mg Fampridin verwendet; die Studie MS-F202 untersuchte zusätzlich zwei weitere Dosierungen (15 mg und 20 mg). Für die Bewertung wurden ausschließlich Ergebnisse aus den doppelblinden Studienphasen und lediglich Ergebnisse der zugelassenen Dosierung gegenüber Placebo verwendet.

Alle drei eingeschlossenen Studien waren multizentrische Studien: Studie MS-202 wurde an 24 Zentren in den USA durchgeführt, MS-F203 und MS-F204 wurden an 33 beziehungsweise 39 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt.

In allen Studien (MS-F202, MS-F203 und MS-F204) wurden die Patienten zentral randomisiert: in Studie MS-F202 im Verhältnis 1:1:1:1 (verschiedenen Dosierungen), in Studie MS-F203 im Verhältnis 3:1 und in Studie MS-F204 1:1. Die Randomisierungssequenz war jeweils computergeneriert. Die Generierung erfolgte durch eine externe Firma.

Für die Nutzenbewertung wesentliche Details der Analyse der Studien sind in 4.3.1.2.2 beschrieben.

Die Einschlusskriterien der in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind ähnlich. In allen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 18 Jahre und 70 Jahre alt waren und mit einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose diagnostiziert wurden. Des Weiteren mussten die Patienten in der Lage sein, den T25FW zwischen 8 und 45 Sekunden bzw. 8 und 60 Sekunden zu absolvieren. Es gab keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der unterschiedlichen Verlaufsformen der MS (schubförmig, primär-progredient, sekundärprogredient und progredient-schubförmig).

Das mittlere Alter lag zwischen 49,0 (Placebo Gruppe, MS-F202) und 51,8 Jahren (Fampyra-Gruppe, MS-F204) und unterschied sich innerhalb der einzelnen Studien ebenso wenig wie zwischen den Behandlungsgruppen. Der Anteil der Frauen lag in den einzelnen Studien zwischen 57,4% (MS-F202) und 73,3% (MS-F204). Auch der Anteil der Patienten mit den unterschiedlichen Krankheitsformen (schubförmig, primär-progredient, sekundär-progredient und progredient-schubförmig) war über die Studien hinweg ähnlich, wobei in Studie MS-F202 keine Patienten mit progredient-schubförmiger MS eingeschlossen wurden und die anderen Studien nur einen sehr geringen Anteil dieser Patienten (1,7% in MS-F204 bis 4,4% in MS-F203). Des Weiteren lag der größte Anteil bei Patienten mit sekundär-progredientem Krankheitsverlauf (zwischen 47,1% in MS-F204 und 57,7% in MS-F202). Der Anteil der schubförmig-verlaufenden MS-Patienten ging von 19,2% (MS-F202) bis 35,8% (MS-F204) und der Anteil der Patienten mit der primär-progredienten Krankheitsform lag zwischen 8.3% (MS-F204) und 23,5% (MS-F202). Die durchschnittliche Krankheitsdauer der in die Studien eingeschlossenen Patienten lag zwischen 10,96 Jahre in Studie MS-F202 und 14,4 Jahren in Studie MS-F204. Auch der mittlere EDSS-Wert der Patienten vor Therapiebeginn, d. h. der Schweregrad der Behinderung, ist in allen Studien und zwischen den Behandlungsgruppen sehr ähnlich (5,55-5,83, jeweils in Studie MS-F204; siehe Tabelle 4-11). Der Anteil der Patienten in den RCT mit Fampyra, bei denen eine Gehbehinderung vom Grad 4-7 auf der EDSS-Skala vorlag, betrug in allen Studien mehr als 90% (MS-F202: 96%, MS-F203: 90,7%, MS-F204: 90,8%). Trotz der weitgehenden Übereinstimmung der Studienpopulation mit der Zielpopulation gemäß Zulassung, wird die Nutzenbewertung auf der Basis von Subgruppenresultaten der Patienten mit EDSS 4-7 durchgeführt.

Bei der Eingangsuntersuchung wurden die *Baseline Efficacy*-Werte (z. B. Gehgeschwindigkeit anhand des T25FW, LEMMT-*Score*, Asworth *Score*, MSWS-12, CGI und SGI) gemessen, anhand derer eine Verbesserung der Gehfähigkeit am Ende der Studien gezeigt werden sollte. Auch diese *Baseline Efficacy*-Werte waren sowohl zwischen den Studien also auch innerhalb der Studien sehr ähnlich.

Die demographischen Daten sowie die *Baseline Efficacy*-Werte der Patienten waren in den einzelnen Studien ähnlich. Des Weiteren hatten alle Teilnehmer die gleiche Intervention (10 mg Fampridin oder Placebo) bekommen, sodass es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich Studiendesign und Studienpopulation gab. Ein zu vernachlässigender Unterschied lag in der unterschiedlichen Dauer der Studien und doppelblinden Phase. So dauerte Studie MS-F202 20 Wochen, wobei die doppelblinde Behandlung 15 Wochen andauerte. In Studie MS-F203 betrug die Studiendauer 21 Wochen mit einer doppelblinden Phase von 14 Wochen und die Studie MS-F204 lief über 14 Wochen, wobei die doppelblinde Behandlungsphase 9 Wochen betrug.

Die Tabelle 4-14 zeigt wie viele Patienten in den einzelnen Studien mit einer MS-Standardtherapie (*Disease Modifying Therapy* [DMTs]) und/oder einer symptomatischen Therapie (Spasmolytika) behandelt wurden. In allen Studien und beiden Behandlungsgruppen wurde die Mehrzahl der Patienten (ungefähr 60-70%) mit DMTs behandelt. d. h. die Mehrzahl der Patienten hatte eine immunmodulatorische Therapie der Grunderkrankung erhalten. Über 80% der Patienten, die die immunmodulatorische Therapie erhalten haben hatten den schubförmigen (RR) Verlauf der Krankheit. Insgesamt wurde in jeder Studie etwa die Hälfte der Patienten mit Spasmolytika behandelt. Die meisten dieser Patienten wurden gleichzeitig auch mit DMTs behandelt (ungefähr 64-78%). Von Patienten mit einer Spastik (*Baseline* Ashworth *Score* >1) erhielten in der Fampyra-Gruppe 87 von 141 (61,7%) Spasmolytika und in der Placebo-Gruppe 54 von 90 (60,0%). Auch haben 6-20% der Patienten Physiotherapie erhalten. Die Patienten in den Studien waren somit alle optimal behandelt und haben Fampyra bzw. Placebo als zusätzliches Medikament erhalten. In Abschnitt 4.3.1.3.2 sind unter anderem Subgruppenanalysen stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs und von DMTs und Spasmolytika dargestellt.

## 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	-Sa	ng .	Verblindung		rte ng	erte ng er- zial	
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierung sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandler	 Hinweise auf ergebnisgesteuert Berichterstattung	Sonstige das Ver zerrungspotenzis beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
MS-F202	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle Studien sind der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung hinreichend beschrieben. Auch die Verblindungsmethodik wurde adäquat beschrieben bzw. durchgeführt.

Verpackung und Etikettierung der Studienmedikation erfolgte in der Studie MS-F202 durch die Firma BlisTech (80 Little Falls Road, Fairfield, NJ 07004). Verantwortlich für die Generierung des Randomisierungscodes und die Medikamentenverteilung war die Firma Almedica (75 Commerce Drive, Allendale, NJ 07401). Der Randomisierungscode wurde vor Studienstart durch einen Computer generiert. Während aller Phasen der Medikamentengabe waren Studienmedikation und Placebo identisch verpackt. Entblindet waren während der Studie lediglich der Biostatistiker und die Firma Almedica bzgl. Randomisierungsliste und Blockgröße. Eine anderweitige Entblindung fand während der Studie nicht statt.

In der Studie MS-F203 wurde die Studienmedikation durch die Firmen Cardinal Health (10381 Decatur Rd., Philadelphia, PA 19114) und Aptuit (früher Almedica) durchgeführt. Etikettierung, Randomisierung und Verteilung der Studienmedikation erfolgte durch Aptuit. Der Randomisierungscode wurde vor Studienbeginn durch Pharmanet, Inc. (504 Carnegie Center, Princeton, NJ 08540) computerbasiert generiert. Entblindet waren während der Studie das Almedica/Aptuit Personal, zum Zweck der Randomisierung eine Biostatistikerin und das Data Safety Monitoring Board in Zusammenarbeit mit einer unabhängigen Statistikergruppe (Prosoft Software, Inc.), welche einen Interimreview für entblindete Daten bezüglich der Sicherheit durchführte.

Für die Studie MS-F204 führte die Firma Catalent (früher: Cardinal Health, 10381 Decatur Rd., Philadelphia, PA 19114) die Verpackung und Etikettierung der Studienmedikation durch. Randomisierung der Patienten und Vertrieb der Studienmedikation erfolgte durch die Firma Aptuit (75 Commerce Drive, Allendale, NJ 07401). Während aller Phasen der Medikamentengabe waren Studienmedikation und Placebo identisch verpackt. Über die

gesamte Studiendauer wurde die Verblindung nicht aufgehoben. Wie bereits in der Studie MS-F203 waren während der Studie ausschließlich das Aptuit Personal zum Zweck der Randomisierung und eine Biostatistikerin entblindet. Zusätzlich wurden durch das *Data Monitoring Committee* und einer unabhängige Statistikergruppe (Applied Clinical Intelligence, Inc.) entblindete Daten bezüglich der Sicherheit in einem Interimreview betrachtet.

In allen drei Studien basieren die primären Analysen der Wirksamkeits-Endpunkte auf der ITT-Population, wobei hier im engeren Sinne von einer modifizierten ITT-Population gesprochen werden muss, da die innerhalb der Studien variierenden Definition der ITT-Population sich nicht ausschließlich auf randomisierte Patienten bezieht, sondern auf randomisierte Patienten mit einer zusätzlichen Beobachtung bezüglich der Wirksamkeit. Folgende Definitionen der ITT-Populationen wurden verwendet:

- MS-F202: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Beobachtung bzgl. der Wirksamkeit aufweisen (diese Definition führte zum Ausschluss eines von insgesamt 206 Patienten [randomisiert in die 10 mg Fampyra Gruppe]).
- MS-F203: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Evaluierung bzgl. der Wirksamkeit für den T25FW und den MSWS-12 während der verblindeten Behandlungsdauer aufweisen (diese Definition führte zum Ausschluss von 5 von insgesamt 301 Patienten [alle randomisiert in die 10 mg Fampyra Gruppe]).
- MS-F204: alle mit der Studienmedikation behandelten randomisierten Patienten, welche mindestens eine Evaluierung für den T25FW während der achtwöchigen verblindeten Behandlungsdauer aufweisen (diese Definition führte zum Ausschluss von 2 von insgesamt 239 Patienten [je einer in der 10 mg Fampyra Gruppe und Placebo Gruppe]).

Es wurde für alle drei Studien eine Analyse getrennt nach "Responder-Status" für die primären Analysen der Wirksamkeits-Endpunkte durchgeführt. Ein Responder (im Hinblick auf die kontinuierliche Response im T25FW) wurde als ein Patient definiert, welcher – im Vergleich zum maximalen Wert von fünf nicht doppelblinden Untersuchungen – während der doppelblinden Phase eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit in mindestens drei von vier T25FW-Tests erzielte. Ein Patient mit einem ausgelassenen Test wurde als Non-Responder gewertet.

Diese Betrachtungsweise beruht auf den biologisch plausiblen Erkenntnissen, dass lediglich ein Teil der mit Fampyra behandelten Patienten hinsichtlich der Gang-Symptomatik auf Fampyra anspricht (siehe Modul 3). In der Phase II Studie MS-F202 wurde der Endpunkt in einer *post-hoc* Analyse als geeignet befunden, zwischen Patienten zu differenzieren, die auf die Behandlung ansprechen und solche die nicht ansprechen und anhand eines Ankers (MSWS-12) validiert. Für die Studien MS-F203 und MS-F204 fand eine Spezifizierung der *Responder*-Definition vor Beginn der Studie statt. Das Protokoll der Studie MS-F203 sah ein 3 stufiges Analyseverfahren vor. Positive Resultate in allen 3 Stufen waren Bedingung für ein

positives Gesamtergebnis der Studie: Im ersten Schritt war nachzuweisen, dass der Anteil der Responder (kontinuierliche Response im T25FW) in der Fampyra-Gruppe signifikant größer war als in der Placebogruppe. Der zweite Schritt verfolgte die Validierung des verwendeten Endpunktes, indem zu zeigen war, dass Responder (kontinuierliche Response im T25FW) signifikant bessere MSWS-12 Resultate als Nicht-Responder (unabhängig vom treatment) aufwiesen. Im dritten Schritt war zu zeigen, dass der Effekt bei den Respondern anhält (change from baseline to last on-treatment assessment).

Für alle in der Nutzenbewertung betrachteten Studien wurden neben den Ergebnissen des randomisierten Vergleichs, Fampyra versus Placebo auch Ergebnisse getrennt nach Responder-Status (Fampyra-Responder, Placebo) in einer "Responder-Analyse" dargestellt (als Subgruppen-Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2). Der Vergleich von Fampyra-Respondern gegenüber Placebo erhält neben der biologischen Plausibilität dafür, dass nur ein Teil der Patienten bezüglich der Gehsymptomatik auf die Intervention anspricht, seine Rechtfertigung durch die Praxisrelevanz: Die Fachinformationen sehen ein Fortsetzen der Fampyra-Behandlung nach einer 2 wöchigen Behandlung nur vor, falls sich beim Patienten Verbesserungen hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit (z. B. im T25FW) beobachten lassen.

Das Verzerrungspotenzial der RCT im Hinblick auf ergebnisbezogene Berichterstattung wird als niedrig bewertet, da alle vorgesehenen Analysen berichtet werden. Präspezifizierte und post-hoc-Analysen sind in den Studienberichten bzw. Publikationen transparent als solche dargestellt.

Die Drop-out-Raten aller in die Bewertung eingehenden Studien waren niedrig und zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

### 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kontinuierliche Response im T25FW	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit	Veränderung der Gehfähigkeit gemessen mit der MSWS-12
MS-F202	ja	ja	ja	ja
MS-F203	ja	ja	ja	ja
MS-F204	ja	ja	ja	ja

T25FW-Responder waren Patienten, die während der eigentlichen Therapiephase (Verum/Placebo), d. h. der jeweiligen Doppelblindphase, in mindestens drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als in der Phase ohne Behandlung

MSWS-12: MS Walking Scale-12

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Veränderung der Muskelkraft – LEMMT- <i>Score</i>	Subject Global Impression (SGI)	Clinician Global Impression (CGI) <sup>1</sup>
MS-F202	ja	ja	ja
MS-F203	ja	ja	ja
MS-F204	ja	ja	ja

LEMMT: Lower Extremity Manual Muscle Test (5-Punkte-Skala)

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
MS-F202	ja	ja	ja
MS-F203	ja	ja	ja
MS-F204	ja	ja	ja

#### 4.3.1.3.1 Ergebnisse – RCT

Fampyra ist gemäß Zulassung indiziert für erwachsene MS-Patienten, bei denen eine Gehbehinderung vom Grad 4-7 auf der EDSS-Skala vorliegt. Alle für die Nutzenbewertung vorliegenden Resultate beziehen sich auf diese Zielpopulation und sind post-hoc Subgruppenresultate der Gesamtstudienpopulation.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>am Ende der Behandlungsphase

# 4.3.1.3.1.1 Kontinuierliche *Response* im T25FW – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von "Kontinuierliche Response im T25FW"

Studie	Operationalisierung
MS-F202	Ein <i>Responder</i> wurde als ein Patient definiert, welcher – im Vergleich zum maximalen Wert von fünf nicht doppelblinden Untersuchungen – während der doppelblinden Phase eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit in mindestens drei von vier T25FW Tests erzielte.
MS-F203	Ein <i>Responder</i> wurde als ein Patient definiert, welcher – im Vergleich zum maximalen Wert von fünf nicht doppelblinden Untersuchungen – während der doppelblinden Phase eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit in mindestens drei von vier T25FW Tests erzielte.
MS-F204	Ein <i>Responder</i> wurde als ein Patient definiert, welcher – im Vergleich zum maximalen Wert von fünf nicht doppelblinden Untersuchungen – während der doppelblinden Phase eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit in mindestens drei von vier T25FW Tests erzielte.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kontinuierliche *Response* im T25FW" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die "Kontinuierliche *Response* im T25FW" wurde in allen Studien gleich operationalisiert. Ein *Responder* wurde als ein Patient definiert, welcher – im Vergleich zum maximalen Wert von fünf nicht doppelblinden Untersuchungen – während der doppelblinden Phase eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit in mindestens drei von vier T25FW Tests erzielte.

Für die Studie MS-F202 muss für den zu bewertenden Punkt "Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichtserstattung" zwischen der präspezifizierten Analyse und der post hoc *Responder*-Analyse und den daraus resultierenden Analysen und Ergebnissen unterschieden werden. Während der ursprünglich geplanten Analyse des primären Wirksamkeits-Endpunkts konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsnutzen für irgendeine der Fampridin Dosen bewiesen werden. Erst die genauere Betrachtung der Daten offenbarte eine Patientengruppe, welche durchgängig auf die Studienmedikation ansprach. Auswertungen innerhalb dieser Daten ergaben die obige *Responder*-Definition. Aufgrund der getrennten, transparenten und sehr ausführlichen Darstellung der Ergebnisse beider Populationen wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Ebenfalls kann für die Studien MS-F203 und MS-F204 das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet werden.

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 4-23: Ergebnisse für "Kontinuierliche *Response* im T25FW" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra Total (N) / Ereignisse (%)		Total	cebo l (N) / sse (%)	Odds Ratio 95% Konfidenzintervall
MS-F202	50	18 (36,00)	44	4 (9,09)	5,63 [1,73;18,29]
MS-F203	204	73 (35,78)	64	6 (9,38)	5,39 [2,22;13,09]
MS-F204	112	49 (43,75)	103	8 (7,77)	9,24 [4,10;20,81]

Die Ergebnisse für den Endpunkt "Kontinuierliche *Response* im T25FW" der placebokontrollierten Studien zeigen einen deutlichen Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo. Für alle drei Studien war der Unterschied statistisch signifikant (MS-F202: (OR: 5,63 KI: [1,73;18,29]); MS-F203: (OR: 5,39 KI: [2,22;13,09]); MS-F204: (OR: 9,24 KI: [4,10;20,81]))

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

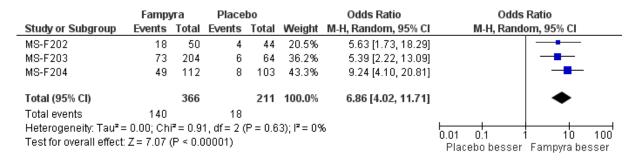


Abbildung 2: Meta-Analyse für Kontinuierliche *Response* im T25FW aus RCT; Fampyra versus Placebo.

Die vorhandenen Daten für den Endpunkt zur "Kontinuierliche *Response* im T25FW" wurden mit dem von Revman implementierten Test für den Unterschied betrachtet. Die Meta-Analyse zeigt einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo – sowohl für die individuellen Studien als auch für den zusammenfassenden Schätzer – bei homogener Datengrundlage ( $I^2$ =0%).

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 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit"

Studie	Operationalisierung
MS-F202	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW während der doppelblinden Behandlungsphase
MS-F203	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW während der doppelblinden Behandlungsphase
MS-F204	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW während der doppelblinden Behandlungsphase

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Anteil der Patienten mit einer 20%igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der zu bewertende Endpunkt wurde für alle drei Studien gleich operationalisiert, als ein *Responder*-Kriterium, welches auf einer 20%-igen Verbesserung der Gehgeschwindigkeit während der doppelblinden Behandlungsperiode beruht.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde für alle Studien für den Vergleich Fampyra gegen Placebo als niedrig bewertet. Für die randomisierte ITT-Population der Studien MS-F203 und MS-F204 erfolgte eine *post-hoc*-Analyse auf Basis der originalen Studiendaten. Aufgrund dessen ist eine als relevant angesehene unverzerrte Darstellung des zu bewertenden Endpunktes gewährleistet.

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 4-26: Ergebnisse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	To	ampyra otal (N) / gnisse (%)	Tota	cebo d (N) / disse (%)	Odds Ratio 95% Konfidenzintervall	
MS-F202	50	12 (24,00)	44	5 (11,36)	2,46 [0,79;7,66]	
MS-F203	204	63 (30,88)	64	8 (12,50)	3,13 [1,41;6,95]	
MS-F204	112	39 (34,82)	103	15 (14,56)	3,13 [1,60;6,13]	

Die Ergebnisse für den Endpunkt "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit" zeigt bei zwei Studien MS-F203 (OR: 3,13 KI: [1,41;6,95]) und MS-F204(OR: 3,13 KI: [1,60;6,13]) einen statistisch signifikanten Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo. Die Studie MS-F202 zeigt auch einen Trend in Richtung Fampyra, jedoch ohne Signifikanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

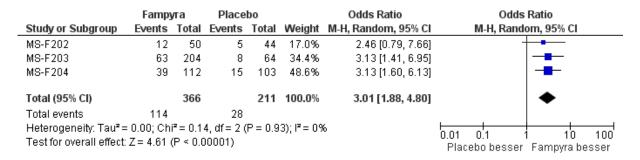


Abbildung 3: Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit aus RCT; Fampyra versus Placebo

Die Meta-Analysen für den Endpunkt "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehfähigkeit" zeigt für den Gesamtschätzer einen statistisch signifikanten Vorteil von Fampyra gegenüber Placebo - bei homogener Datengrundlage ( $I^2$ =0%) – für die zulassungsrelevante Zielpopulation.

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.

### 4.3.1.3.1.3 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%) – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)"

Studie	Operationalisierung
MS-F202	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit in Prozent relativ zur <i>Baseline</i> -Periode (Placebo <i>run-in</i> ); der <i>Baseline</i> -Wert war der Mittelwert aus den Messwerten während Placebo <i>run-in</i> oder der Messwert der letzten Visite vor Start der Behandlung
MS-F203	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit in Prozent relativ zur <i>Baseline</i> -Periode (Placebo <i>run-in</i> ); der <i>Baseline</i> -Wert war der Mittelwert aus allen verfügbaren Messwerten vor der ersten doppelblinden Periode
MS-F204	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit in Prozent relativ zur <i>Baseline</i> -Periode (Placebo <i>run-in</i> ); der <i>Baseline</i> -Wert war der Mittelwert aus allen verfügbaren Messwerten vor der ersten doppelblinden Periode.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die prozentuale durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit, relativ zur *Baseline*-Periode (Placebo *run-in*), wurde in allen Studien über den T25FW erhoben. Die Patienten wurden instruiert, unter Zuhilfenahme ihrer im Alltag verwendeten Gehhilfen so schnell wie irgend möglich von einem Ende zu einem klar markierten anderen Ende zu gehen. Die Zeitmessung begann bzw. endete, wenn der Patient mit einem Teil seines Fußes die Startbzw. Stopplinie überquerte. Die Zeit wurde in Sekunden erhoben. Für eine zweite Messung wurde der Patient gebeten, entlang der Strecke zurückzugehen. Die Operationalisierung der

Verbesserung der Gehgeschwindigkeit als prozentualen durchschnittlichen Veränderung der Gehgeschwindigkeit ergibt sich somit aus der Differenz des durchschnittlichen letzten Beobachtungswerts (Last Visit) und des durchschnittlichen ersten Beobachtungswerts (Baseline), dividiert durch den durchschnittlichen ersten Beobachtungswert (Baseline). Die durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde) berechnet sich formal als 25/Zeit (in Sekunden) benötigt für den T25FW.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde für alle Studien für den Vergleich Fampyra gegen Placebo als niedrig bewertet. Für die randomisierte ITT-Population der Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 erfolgte eine post-hoc-Analyse auf Basis der originalen Studiendaten. Aufgrund dessen ist eine als relevant angesehene unverzerrte Darstellung des zu bewertenden Endpunktes gewährleistet. Eine detaillierte Beschreibung der Daten befindet sich in Anhang 4-G.

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 4-29: Ergebnisse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fa	ampyra		Placebo				Gruppen- unterschied Mittelwert [95%-KI]
	N	Aus- gangswert Mittelwert (SD)	End- wert Mittelwert (SD)	Verän- derung Mittelwert (SD)	N	Ausgangs wert Mittelwert (SD)	End- wert Mittelwert (SD)	Verän- derung Mittelwert (SD)	
MS- F202	50	1,87 (0,823)	2,09 (0,960)	11,051 (18,944)	44	1,79 (0,862)	1,83 (0,856)	2,7134 (17,062)	8.32 [1,03;15,61]
MS- F203	204	1,99 (0,726)	2,25 (0,877)	12,926 (16,547)	64	2,01 (0,716)	2,12 (0,799)	5,2918 (16,237)	7,63 [3,05;12,21]
MS- F204	112	2,06 (0,733)	2,35 (0,879)	14,203 (17,478)	103	2,13 (0,675)	2,27 (0,675)	7,0554 (18,561)	7,15 [2,32;11,98]

SD: Standardabweichung; KI :Konfidenzintervall Ausgangs- / Endwert wurden in Fuß / Sekunde angegeben; die Veränderung in Prozent

Das Ergebnis für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" ist in Tabelle 4-29 zusammengefasst. Über alle Studien hinweg zeigt sich ein konsistenter, statistisch signifikanter Effekt von Fampyra gegenüber Placebo in der durch die Zulassung festgelegten Zielpopulation, nämlich der MS-Patienten mit einem EDSS 4-7.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse

durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

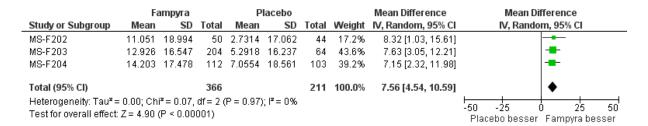


Abbildung 4: Meta-Analyse für Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%) aus RCT; Fampyra versus Placebo

	Fa	атруга		P	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
MS-F202	11.051	18.994	50	2.7314	17.062	44	18.5%	0.46 [0.04, 0.87]	
MS-F203	12.926	16.547	204	5.2918	16.237	64	38.8%	0.46 [0.18, 0.75]	<del></del>
MS-F204	14.203	17.478	112	7.0554	18.561	103	42.7%	0.40 [0.13, 0.67]	
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.43 [0.26, 0.61]	•
Heterogeneity: Tau²: Test for overall effect			,	P = 0.94)	; I² = 0%				-1 -0.5 0 0.5 1 Placebo besser Fampyra besser

Abbildung 5: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%) aus RCT; Fampyra versus Placebo

"Durchschnittliche Die Meta-Analyse für den Endpunkt Veränderung Gehgeschwindigkeit (%)" zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fampyra-Gruppe sowohl für die einzelnen Studien (die aufgrund des I<sup>2</sup>=0% als homogen angesehen werden können), als auch für den Gesamtschätzer. Unter Fampyra verbessern sich Patienten durchschnittlich um 7,56% mehr als Patienten in der Placebo Gruppe.

Die Meta - Analyse mittels standardisierter Mittelwertdifferenz zeigt, dass nicht nur eine statistische Signifikanz gegeben ist, sondern der Endpunkt auch klinisch relevant (KI: [0,26; 0,61]) ist.

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.

#### 4.3.1.3.1.4 Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12 – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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 von "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12"

Studie	Operationalisierung
MS-F202	Durchschnittliche Veränderung des MSWS-12, eine durch den Patienten zu evaluierende 12-Punkte-Skala, mittels derer der Patient das Ausmaß seiner Geheinschränkung bezüglich täglicher Aktivitäten bewertet, gemessen jeweils am ersten ( <i>Baseline</i> ) und letzten Besuch ( <i>last visit</i> ) der Patienten.
	Anteil der Patienten, die auf der MSWS-12-Skala einen klinisch bedeutsamen Unterschied von 6 Punkten erreichen (MCID – <i>Minimum clinically important difference</i> )
MS-F203	Durchschnittliche Veränderung des MSWS-12, eine durch den Patienten zu evaluierende 12-Punkte-Skala, mittels derer der Patient das Ausmaß seiner Geheinschränkung bezüglich täglicher Aktivitäten bewertet, gemessen jeweils am ersten ( <i>Baseline</i> ) und letzten Besuch ( <i>last visit</i> ) der Patienten.
	Anteil der Patienten, die auf der MSWS-12-Skala einen klinisch bedeutsamen Unterschied von 6 Punkten erreichen (MCID – <i>Minimum clinically important difference</i> )
MS-F204	Durchschnittliche Veränderung des MSWS-12, eine durch den Patienten zu evaluierende 12-Punkte-Skala, mittels derer der Patient das Ausmaß seiner Geheinschränkung bezüglich täglicher Aktivitäten bewertet, gemessen jeweils am ersten ( <i>Baseline</i> ) und letzten Besuch ( <i>last visit</i> ) der Patienten.
	Anteil der Patienten, die auf der MSWS-12-Skala einen klinisch bedeutsamen Unterschied von 6 Punkten erreichen (MCID – Minimum clinically important difference)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die MSWS-12 ist eine Bewertungsskala, die 12 Punkte täglicher Mobilitätsaktivitäten misst und die Perspektive der Patienten mit psychometrischen Methoden kombiniert. Die Skala misst den durch den Patienten selbst zu beurteilenden, durch MS beeinflussten Gehstatus der vorausgegangenen zwei Wochen. Die möglichen Antworten für jede Frage sind: überhaupt nicht (1), ein bisschen (2), mäßig (3), ziemlich viel (4) und außerordentlich (5). Die mögliche Gesamtpunktzahl reicht von 12 bis 60 und wurde während der Datenanalyse in eine Skala von 0 (keine) bis 100 (maximale Behinderung) umgewandelt. Eine Differenz größer als Null ist als Verschlechterung der Gehfähigkeit zu interpretieren

Die Operationalisierung des Endpunktes ergibt sich formal als:

Veränderung des MSWS-12 =

Wert der letzten Beobachtung (last visit) minus Wert der ersten Beobachtung (Baseline)

Eine Verbesserung der Gehfähigkeit ist durch negative Werte in der *change from baseline* charakterisiert.

Um die klinische Relevanz einer Veränderung auf der MSWS-12-Skala und somit einer bedeutsamen Verbesserung der Gehfähigkeit zu zeigen, wird der Anteil der Patienten, welche auf der MSWS-12-Skala eine MCID von 6 Punkten erreichten, dargestellt.

Der randomisierte Vergleich (Fampyra versus Placebo) wurde erst im Nachhinein für die Studien MS-F203 und MS-F204 durchgeführt, da die Studienprotokolle lediglich eine getrennte Betrachtung der Fampyra-*Responder* gegen Placebo und der Fampyra-*non-Responder* gegen Placebo vorsahen, und ist in Tabelle 4-32 beschrieben. Sowohl das

endpunktbezogene Verzerrungspotenzial der Studien MS-F203 und MS-F204 als auch das der Dosisfindungsstudie MS-F202 werden aufgrund der jeweiligen Ergebnisdarstellung als niedrig bewertet.

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 4-32: Ergebnisse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra					I	Gruppen- unterschied Mittelwert [95%-KI]		
	N	Aus- gangswert Mittelwert (SD)	End- wert Mittelwert (SD)	Verän- derung Mittelwert (SD)	N	Aus- gangswert Mittelwert (SD)	End- wert Mittelwert (SD)	Verän- derung Mittelwert (SD)	
MS- F202	50	76,50 (16,291)	71,03 (17,509)	-5,475 (16,313)	43	77,08 <sup>#</sup> (15,968)	72,87 (17,606)	-4,1182 (14,638)	-1.36 [-7.65, 4.94]
MS- F203	204	72,15 (17,432)	69,81 (19,824)	-2,3449 (12,198)	64	70,34 (21,663)	71,09 (20,290)	0,7523 (11,477)	-3.10 [-6.37, 0.18]
MS- F204	112	74,71 (17,672)	72,05 (18,672)	-2,6584 (12,256)	103	69,69 (21,846)	70,98 (23,018)	1,2827 (11,716)	-3.94 [-7.15, 0.74]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall \* N = 44

Die Meta-Analyse für den Endpunkt "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" zeigt bei einer Studie (MS-F204) einen statistisch signifikanten Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo. Die Studien MS-F202 und MS-F203 zeigen kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

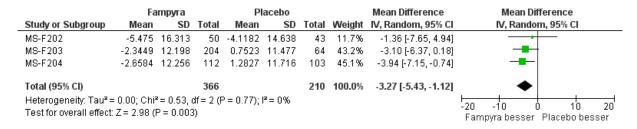


Abbildung 6: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; Fampyra versus Placebo

	Fa	труга		PI	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
MS-F202	-5.475	16.313	50	-4.1182	14.638	43	18.6%	-0.09 [-0.49, 0.32]	<del></del>
MS-F203	-2.3449	12.198	204	0.7523	11.477	64	38.9%	-0.26 [-0.54, 0.02]	<del></del>
MS-F204	-2.6584	12.256	112	1.2827	11.716	103	42.5%	-0.33 [-0.60, -0.06]	
Total (95% CI)			366			210	100.0%	-0.26 [-0.43, -0.08]	•
	Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.93, df = 2 (P = 0.63); $I^2$ = 0% Test for overall effect: Z = 2.85 (P = 0.004)							-1 -0.5 0 0.5 1 Fampyra besser Placebo besser	

Abbildung 7: Meta-Analyse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Für den Endpunkt "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12"erbrachte die Meta-Analyse mit Revman kein signifikantes Ergebnis für die Studien MS-F202 und MS-F203, jedoch für die Studie MS-F204. Der Gesamteffekt spricht zugunsten von Fampyra (OR [95%-KI] -3,27 [-5,43,-1,12]. Das Konfidenzintervall ([-0,43; -0,08]) der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt nicht unter der Irrelevanzschwelle von -0,2, das heißt die Effektstärke liegt in einem irrelevanten Bereich. Zusätzlich wurde noch eine bedeutsame klinische Differenz von 6 Punkten auf der MSWS-12-Skala bestimmt , die von den Patienten erreicht werden sollen (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" (Teil 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	To	mpyra tal (N) / nisse (%)	Total	cebo l (N) / isse (%)	Odds Ratio 95% Konfidenzintervall
MS-F202	50	24 (48,0)	43	14 (32,6)	1,91 [0,82;4,45]
MS-F203	204	69 (33,8)	64	17 (26,6)	1,41 [0,76;2,64]
MS-F204	112	38 (33,9)	103	18 (17,4)	2,42 [1,28;4,61]

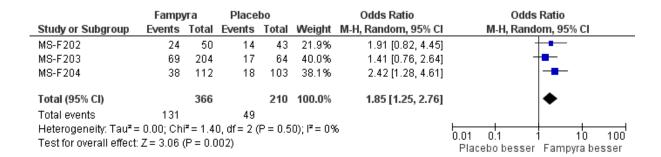


Abbildung 8: Meta-Analyse für "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" (Teil 2) aus RCT; Fampyra versus Placebo

Der Gesamtschätzer zeigt bei niedriger Homogenität (I²=0%) eine signifikantes Ergebnis zugunsten von Fampyra.

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.

# 4.3.1.3.1.5 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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 von "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score"

Studie	Operationalisierung
MS-F202	Veränderung im LEMMT- $Score$ , welcher die beidseitige Muskelkraft in vier Muskelgruppen bewertet (5,0 Normale Muskelkraft – 0,0 Fehlen jeglicher spontanen Kontraktion)
MS-F203	Veränderung im LEMMT-Score, welcher die beidseitige Muskelkraft in vier Muskelgruppen bewertet $(5,0)$ Normale Muskelkraft $-0,0$ Fehlen jeglicher spontanen Kontraktion)
MS-F204	Veränderung im LEMMT- <i>Score</i> , welcher die beidseitige Muskelkraft in vier Muskelgruppen bewertet $(5,0)$ Normale Muskelkraft $-0,0$ Fehlen jeglicher spontanen Kontraktion)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Veränderung der Muskelkraft ist in allen drei Studien durch die Veränderung im LEMMT-Score operationalisiert als Differenz des Wertes des letzen Besuches und des Wertes des ersten Besuches. Der LEMMT-Score bewertet die beidseitige Muskelkraft in vier Muskelgruppen: Hüftbeuger, Kniebeuger, Kniestrecker und die Dorsalflexion des Fußes. Der Score reicht von 5.0 (Normal) bis 0.0 (Fehlen jeglicher spontanen Kontraktion). Eine sich aus der Differenz ergebende positive Veränderung ist als eine Verbesserung der Muskelkraft zu interpretieren.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde sowohl für die *post hoc*-Analysen des Vergleichs Fampyra gegen Placebo als niedrig bewertet. Ebenfalls wurde für die ITT-Population der Studie MS-F202 aufgrund einer klaren und ausführlichen Ergebnisdarstellung das Verzerrungspotenzial des zu bewertenden Endpunktes als niedrig eingestuft.

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 4-36: Ergebnisse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra					I		Gruppen- unterschied Mittelwert [95%-KI]	
	N	Aus- gangswert Mittelwert (SD)	End- wert Mittelwert (SD)	Verän- derung Mittelwert (SD)	N	Aus- gangswert Mittelwert (SD)	End- wert Mittelwert (SD)	Verän- derung Mittelwert (SD)	
MS- F202	50	3,96 (0,650)	4,07 (0,622)	0,1106 (0,2245)	44	4,00 (0,633)	3,95 (0,622)	-0,0422 (0,2012)	0.15 [0.07, 0.24]
MS- F203	204	4,04 (0,594)	4,17 (0,605)	0,1346 (0,2101)	64	3,93 (0,766)	3,97 (0,771)	0,0373 (0,2201)	0.10 [0.04, 0.16]
MS- F204	112	3,88 (0,605)	3,97 (0,616)	0,0898 (0,2114)	103	3,94 (0,598)	3,98 (0,609)	0,0396 (0,2588)	0.05 [-0.01, 0.11]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Die Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" sind in Tabelle 4-36 zusammengefasst. Die beiden Studien MS-F202 und MS-F203 zeigen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Fampyra für den Endpunkt "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*".

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

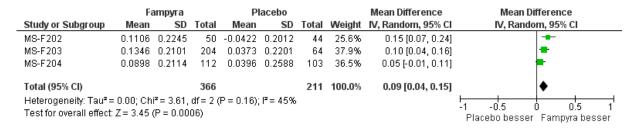


Abbildung 9: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" aus RCT; Fampyra versus Placebo

	Fampyra		Placebo		Std. Mean Difference		Std. Mean Difference		
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
MS-F202	0.1106	0.2245	50	-0.0422	0.2012	44	24.4%	0.71 [0.29, 1.13]	
MS-F203	0.1346	0.2101	204	0.0373	0.2201	64	36.9%	0.46 [0.17, 0.74]	
MS-F204	0.0898	0.2114	112	0.0396	0.2588	103	38.7%	0.21 [-0.06, 0.48]	+-
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.42 [0.16, 0.69]	•
Heterogeneity: Tau² = Test for overall effect:				(P = 0.13);	I² = 51%				-1 -0.5 0 0.5 1 Placebo besser Fampyra besser

Abbildung 10: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Die Meta-Analyse für den Endpunkt "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" hat eine heterogene Datenlage (I²=45%). Zwei Studien (MS-F202 und MS-F203) zeigen einen signifikanten Unterschied zugunsten Fampyra. Der Punktschätzer von Studie MS-F204 ist ebenfalls zugunsten Fampyra, aber nicht signifikant. Der Gesamtschätzer spricht zugunsten von Fampyra. Das Konfidenzintervall ([0,16; 0,69]) der standardisierte Mittelwertdifferenz liegt nicht oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, das heißt die Effektstärke liegt in einem irrelevanten Bereich. Nimmt man aber nun das FEM anstatt des REM so ist der Gesamtschätzer klinisch relevant (siehe Abbildung unten). (Hedges'g [95%-KI]: 0,40 [0,22;0,57])

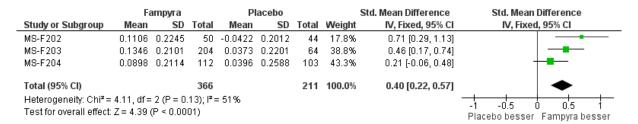


Abbildung 11: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz; FEM)

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.

## 4.3.1.3.1.6 Subject Global Impression (SGI) – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von "Subject Global Impression (SGI)"

Studie	Operationalisierung
MS-F202	Durchschnittlicher SGI (7-Punkte-Skala zur Messung der patientenberichteten Auswirkung der Studienmedikation auf das physische Wohlbefinden in der vorangegangenen Woche) (1 schrecklich [terrible] – 7 erfreut [delighted])
MS-F203	Durchschnittlicher SGI 7-Punkte-Skala zur Messung der patientenberichteten Auswirkung der Studienmedikation auf das physische Wohlbefinden in der vorangegangenen Woche) (1 schrecklich [terrible] – 7 erfreut [delighted])
MS-F204	Durchschnittlicher SGI (7-Punkte-Skala zur Messung der patientenberichteten Auswirkung der Studienmedikation auf das physische Wohlbefinden in der vorangegangenen Woche)  (1 schrecklich [terrible] – 7 erfreut [delighted])

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Subject Global Impression (SGI)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SGI-Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Skala, anhand welcher die Patienten bezogen auf ihr physisches Wohlbefinden den Effekt der Studienmedikation im Laufe der vorangegangenen Wochen beurteilen. Die möglichen Antworten reichen von schrecklich (*terrible*, 1) bis erfreut (*delighted*, 7). Je höher der Wert ist, desto zufriedener war der Patient mit seiner Behandlung.

Die Operationalisierung ergibt sich formal als:

Durchschnittlicher SGI=Summe der durchschnittlich erhobenen Beobachtungen zum Besuchszeitpunkt / Anzahl der Besuche

Das Verzerrungspotenzial des zu bewertenden Endpunktes wird sowohl für die *post hoc*-Analysen des randomisierten Vergleichs, Fampyra gegen Placebo, der Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204, als auch für *Responder*-Analyse der Studie MS-F202 als niedrig bewertet, da es sich bei den ITT-Populationen der ersten beiden Studien um randomisierte Patienten handelt und die *post hoc*-Analysen auf Grundlage der originalen Daten durchgeführt und ausführlich beschrieben wurden.

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 4-39: Ergebnisse für "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyr	a		Placeb	Gruppen- unterschied Mittelwert [95%-KI]	
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Endwert Mittelwert (SD)	
MS-F202	50	4,33# (1,008)	4,345 (1,0878)	44	4,41 (0,816)	4,233 (0,8255)	0.11 [-0.28, 0.50]
MS-F203	204	4,57* (0,935)	4,5515 (1,0313)	64	4,66 (0,967)	4,4115 (0,9409)	0.14 [-0.13, 0.41]
MS-F204	112	4,29 (0,984)	4,3936 (1,046)	103	4,30 (0,823)	4,2581 (0,9894)	0.14 [-0.14, 0.41]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall # N=49 \* N=202

Die Ergebnisse für den Endpunkt "Subject Global Impression (SGI)" zeigen in allen drei Studien keinen statistisch signifikanten Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo, Fampyra hatte aber auch keine ungünstigen Einflüsse auf das Wohlbefinden der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

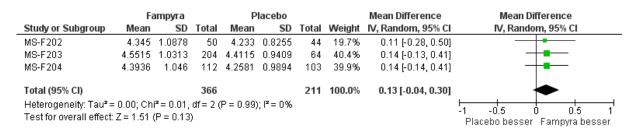


Abbildung 12: Meta-Analyse "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT; Fampyra versus Placebo

Die Meta-Analyse für den Endpunkt "Subject Global Impression (SGI)" zeigt keinen statistisch signifikanten Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo bei homogener Datengrundlage ( $I^2$ =0%).

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.

# 4.3.1.3.1.7 Clinician Global Impression (CGI) – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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 von "Clinician Global Impression (CGI)"

Studie	Operationalisierung				
MS-F202	CGI zum Ende der Behandlungsphase (7-Punkte-Skala zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie vs. vor Therapie: 1 stark verbessert – 7 stark verschlechtert)				
MS-F203	CGI zum Ende der Behandlungsphase (7-Punkte-Skala zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie vs. vor Therapie: 1 stark verbessert – 7 stark verschlechtert)				
MS-F204	CGI zum Ende der Behandlungsphase (7-Punkte-Skala zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie vs. vor Therapie: 1 stark verbessert – 7 stark verschlechtert)				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Clinician Global Impression (CGI)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der CGI zum Ende der Behandlungsphase basiert auf einer 7-Punkte-Skala, welche zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten unter Behandlung im Vergleich zur Vorbehandlung dient. Hierbei werden durch den Arzt der neurologische Status und der generelle Gesundheitszustand während der Studienteilnahme bewertet. Je niedriger der Wert auf der 7-Punkte Skala ist, desto besser ist, laut Arzt, die Therapie für den Patienten.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde in allen Studien als niedrig bewertet. Allerdings erfolgte eine Analyse des zu bewertenden Endpunktes zunächst für die Studien MS-F203 und MS-F204 nur auf *Responder*-Ebene. Unverzerrte Analysen der Gesamt-Population (Fampyra gegen Placebo) auf Basis der originalen Studiendaten erfolgten *a posteriori*. Für die Studie MS-F202 war dieser randomisierte Vergleich im Protokoll vorgesehen.

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 4-42: Ergebnisse für "Clinician Global Impression (CGI)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Total (I	Fampyra N) / Mittelv	vert / SD	Placebo Total (N) / Mittelwert / SD			Unterschied Mittelwert (SD) [95%-KI]
MS-F202	50	3.66	0.9607	44	3.8182	0.8148	-0.16 [-0.52, 0.20]
MS-F203	194	3.5722	0.8317	62	3.7581	0.7827	-0.19 [-0.41, 0.04]
MS-F204	104	3.5096	0.8004	98	3.8265	0.4979	-0.32 [-0.50, -0.13]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt "Clinician Global Impression (CGI)" zeigt die Studie MS-F204 einen statistischen signifikanten Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo. In den anderen beiden Studien hingegen kann kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.



Abbildung 13: Meta-Analyse für "Clinician Global Impression (CGI)" aus RCT; Fampyra versus Placebo

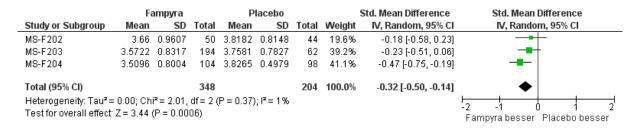


Abbildung 14: Meta-Analyse für "Clinician Global Impression (CGI)" aus RCT; Fampyra versus Placebo (standardisierte Mittelwertdifferenz)

Die Meta-Analyse für den Endpunkt "Clinician Global Impression (CGI)" zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Fampyra gegenüber Placebo – sowohl für die individuelle Studie MS-F204 als auch für den Gesamtschätzer – bei homogener Datengrundlage (I<sup>2</sup>=0%). Das Konfidenzintervall ([-0,5; -0,14]) der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt nicht unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, das heißt die Effektstärke liegt in einem irrelevanten Bereich.

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.

### 4.3.1.3.1.8 **Unerwünschte Ereignisse – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
MS-F202	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
MS-F203	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
MS-F204	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MS-F202	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F203	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
MS-F204	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden jeweils die Patienten, die mindestens ein unerwünschtes oder ein schwerwiegendes Ereignis hatten oder die Patienten, die die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben, gezählt. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in allen Studien (anhand der Safety-Population) fortlaufend bis zum letzten definierten Zeitpunkt und war zu jeder Zeit verblindet. Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde in allen Studien als niedrig bewertet.

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 4-45: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
MS-F202				
Fampyra Placebo	50 44	44 (88,0) 35 (79,5)	0 (0,0) 1 (2,3)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,89 [0,61;5,80]	0,29 [0,01;7,23]	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	207 64	173 (83,6) 52 (81,3)	13 (6,3) 0 (0,0)	7 (3,4) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,17 [0,57;2,43]	8,95 [0,52;152,74]	4,83 [0,27;85,66]
MS-F204				
Fampyra Placebo	112 104	97 (86,6) 67 (64,4)	5 (4,5) 3 (2,9)	2 (1,8) 4 (3,8)
OR [95%-KI]		3,57 [1,82;7,02]	1,57 [0,37;6,75]	0,45 [0,08;2,54]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

	Famp	уга	Place	bo		Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
MS-F202	44	50	35	44	24.6%	1.89 [0.61, 5.80]	<del></del>
MS-F203	173	207	52	64	36.8%	1.17 [0.57, 2.43]	<del></del>
MS-F204	97	112	67	104	38.7%	3.57 [1.82, 7.02]	-
Total (95% CI)		369		212	100.0%	2.03 [0.97, 4.24]	•
Total events	314		154				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> :	= 0.25; Ch	$i^2 = 4.8$	6, df = 2 (	P = 0.0	9); $I^2 = 59$	3%	0.02 0.1 1 10 50
Test for overall effect	Z= 1.88	(P = 0.0)	06)				0.02 0.1 1 10 50 Fampyra besser Placebo besser

Abbildung 15: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; Fampyra versus Placebo

**Fampyra** Placebo Odds Ratio Odds Ratio Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI M-H, Random, 95% CI MS-F202 0 50 1 44 19.0% 0.29 [0.01, 7.23] MS-F203 13 207 0 64 23.5% 8.95 [0.52, 152.74] MS-F204 5 112 3 104 57.4% 1.57 [0.37, 6.75] Total (95% CI) 369 212 100.0% 1.71 [0.37, 7.96] 4 Total events 18 Heterogeneity:  $Tau^2 = 0.52$ ;  $Chi^2 = 2.67$ , df = 2 (P = 0.26);  $I^2 = 25\%$ 'n nn1 0.1 1000 10 Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49) Fampyra besser Placebo besser

Abbildung 16: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter schwerwiegender Ereignisse aus RCT; Fampyra versus Placebo

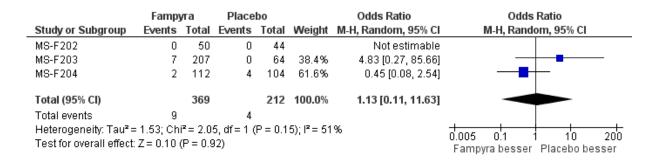


Abbildung 17: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Fampyra versus Placebo

Die Auswertung der Studien bezüglicher unerwünschter Ereignisse zeigte hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (≤65 Jahre gegen >65 Jahre)
- EDSS (EDSS 4-5,5 / EDSS 6 / EDSS 6,5-7)
- Behandlung mit DMT (user / non-user)
- Behandlung mit DMT und Spasmolytika (user / non-user)

Zusätzlich werden für jeden Endpunkt noch Fampyra-Responder gegen alle Placebo-Patienten untersucht. Diese Subgruppenanalyse "Fampyra-Responder gegen alle Placebo-Patienten" ist dabei von besonderem Interesse. Fampyra wirkt direkt an der internodalen axonalen Membran. Um seine Wirkungsweise zu erzielen muss gewährleistet sein, dass das betroffene Axon strukturell intakt ist. Da im Verlauf der Multiplen Sklerose degenerative Prozesse einsetzen, die letztendlich zur Zerstörung des Axons führen können, ist dies nicht, oder nur über einen gewissen Zeitraum gewährleistet. Fampyra kann seine Wirkung also nur zu bestimmten Phasen der MS-Pathogenese entfalten. Die mögliche Ungleichzeitigkeit der Demyelinisierung an unterschiedlich lokalisierten inflammatorischen Herden bei MS-Patienten erschwert dabei die Voraussage des Ansprechens eines bestimmten Symptoms (z. B. Gehbehinderung) auf die Gabe von Fampyra. Ob ein Patient auf die Gabe von Fampyra anspricht, kann klinisch nach einer Behandlung über 2 Wochen z. B. über die Bestimmung der Gehgeschwindigkeit in einem standardisierten Test festgestellt werden.

In den relevanten klinischen Studien waren *Responder* Patienten, die während der eigentlichen Therapiephase (Verum/Placebo), d. h. der jeweiligen Doppelblindphase, in mindestens drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als in der Phase ohne Behandlung.

Die Patientenpopulation, welche bei den Subgruppenanalysen aus den RCT betrachtet wurde entspricht der Zielpopulation, für die Fampyra zugelassen ist. Dementsprechend wurde hier die Patientenpopulation mit einem EDSS 4-7 betrachtet.

Für einen Großteil der betrachteten Endpunkte und Subgruppen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die

Hinweise auf unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese waren jedoch bis auf eine Ausnahme (Subgruppenanalyse nach DMT+Spasmolytika Einnahme für den Endpunkt CGI) nicht als fazitrelevant anzusehen.

Hinsichtlich der kontinuierlichen Response im T25FW ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,54; I<sup>2</sup>=0%), das der Patienten (Interaktionstest: p=0.81;  $I^2=0\%$ ), den Schweregrad Gehbeeinträchtigung gemessen anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,21; I<sup>2</sup>=36,5%), oder die Behandlung mit DMT (Interaktionstest: p=0,48; I<sup>2</sup>=0%) oder DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0,83; I<sup>2</sup>=0%). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Hinsichtlich der Anteil der Patienten mit einer 20% Verbesserung im T25FW ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0.87;  $I^2=0\%$ ), das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0.32;  $I^2=12.2\%$ ), den Schweregrad der Gehbeeinträchtigung gemessen anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,33;  $I^2=10,5\%$ ), oder die Behandlung mit DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0,25; I2=25,8%). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Der Interaktionstest nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation ist signifikant (p=0.18; I<sup>2</sup>=44.6%), der Behandlungseffekt zeigt jedoch in beiden Fällen ein Nutzen zugunsten Fampyra.

Hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung der Gehgeschwindigkeit im T25FW (%) ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,39; I<sup>2</sup>=0%), den Schweregrad der Gehbeeinträchtigung gemessen anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,60; I<sup>2</sup>=0%), oder die Behandlung mit DMT (Interaktionstest: p=0,96; I2=0%) oder DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0,21; I2=36,9%). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

In den Subgruppen bezüglich Alter gab es einen Hinweis auf variierende Behandlungseffekte (Interaktionstest: p=0,008; I<sup>2</sup>=79,0%), der allerdings aufgrund der gleichgerichteten und in allen Subgruppen statistisch signifikanten Effekte als nicht fazitrelevant für die Bewertung der Gesamtpopulation gewertet wurde.

Hinsichtlich der Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12 ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch den Schweregrad der Gehbeeinträchtigung gemessen anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,66; I<sup>2</sup>=0%), oder die Behandlung mit DMT (Interaktionstest: p=0,49; I<sup>2</sup>=0%) oder DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0.53; I<sup>2</sup>=0%). Für den Faktor Alter und Geschlecht ergaben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p=0.05;  $I^2=65.9\%$  und p=0.19;  $I^2=41.1\%$ ).

Die Meta-Analyse getrennt nach dem Geschlecht ergab für die Frauen ein nicht signifikantes Ergebnis (OR [95%-KI]: -2,04 [-4,81;0,73]) und für Männer ein signifikantes Ergebnis (OR [95%-KI]: -4,89 [-8,12;-1,66]). Die Meta-Analyse getrennt nach Altersgruppen zeigte in der Altersgruppe unter 45 und ab 65 Jahren statistisch signifikante Unterschiede; in der Altersgruppe zwischen 46 und 64 wurde kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt. Die Subgruppenunterschiede sind nicht konsistent mit der anderer Endpunkte und ist daher möglicherweise als ein zufällig signifikantes Subgruppenresultat einzuschätzen.

Hinsichtlich der **Veränderung der Muskelkraft gemessen durch den LEMMT-***Score* ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,83; I²=0%), das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0,43; I²=0%), den Schweregrad der Gehbeeinträchtigung gemessen anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,61; I²=0%), oder die Behandlung mit DMT (Interaktionstest: p=0,43; I²=0%) oder DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0,98; I²=0%). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Hinsichtlich der **Patientenzufriedenheit** (**SGI**) ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,92; I²=0%), das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0,32; I²=11,3%), den Schweregrad der Gehbeeinträchtigung gemessen anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,53; I²=0%), oder die Behandlung mit DMT (Interaktionstest: p=0,99; I²=0%) oder DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0,64; I²=0%). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Hinsichtlich der **Zufriedenheit des behandelnden Arztes mit der Behandlung** (CGI) ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,76;  $I^2=0\%$ ), den Schweregrad der Gehbeeinträchtigung gemessen anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,40;  $I^2=0\%$ ), oder die Behandlung mit DMT (Interaktionstest: p=0,63;  $I^2=0\%$ ).

Für das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0,08; I²=59,7%), und die Behandlung mit DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0,15; I²=52,4%) ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion. Getrennte Meta-Analysen für die Subgruppenkategorien nach Alter ergaben in allen Alterskategorien statistisch signifikante Vorteile für Fampyra. Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits. In der Meta-Analyse getrennt nach Subgruppen bezüglich der Behandlung mit DMT und Spasmolytika zeigte sich nur bei Patienten, die nicht sowohl mit DMT und Spasmolytika behandelt wurden ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fampyra. Der Unterschied bei Patienten, die sowohl DMT als auch Spasmolytika erhielten war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die Richtung dieses Subgruppenunterschieds ist nicht konsistent mit der anderer Endpunkte und ist daher möglicherweise als ein zufällig signifikantes Subgruppenresultat einzuschätzen.

Hinsichtlich der **Unerwünschten Ereignisse** (Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und für Anzahl der Studienabbrüche

aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergaben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,97, I²=0%; p=0,89, I²=0% und p=0,82, I²=0%), das Alter (Interaktionstest: p=0,73, I²=0%; p=0,54, I²=0% und p=0,76, I²=0%), der Gehbeeinträchtigung anhand des EDSS (Interaktionstest: p=0,69, I²=0%; p=0,89, I²=0% und p=0,71, I²=0) oder durch eine Behandlung mit DMT (Interaktionstest: p=0,35, I²=0%; p=0,62, I²=0% und p=0,76, I²=0%) oder mit DMT und Spasmolytika (Interaktionstest: p=0,49, I²=0%; p=0,62, I²=0% und p=0,99, I²=0%). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Gesamtpopulation abgeleiteten Fazits.

Zusätzlich wurden die Fampyra-Patienten nach ihrem *Responder*-Status aufgeteilt und für alle Endpunkte *Responder* versus Placebo-Analysen durchgeführt. Es zeigt sich in allen Wirksamkeitsendpunkten ein größerer Nutzen als in den Fampyra versus Placebo-Analysen. Auch liegt das das Konfidenzintervall des Hedges'g (standardisierte Mittelwertdifferenz) bei allen stetigen Endpunkten mindestens oberhalb einer Irrelevanzgrenze von 0,2, was für eine klinische Relevanz spricht:

Für den Endpunkt **Anteil der Patienten mit einer 20% Verbesserung im T25FW** zeigt sich ein deutlicher Nutzen zugunsten der *Responder*. (OR [95%-KI]: 9,58 [5,60;16,39]).

Auch erhöht sich für die *Responder* die **durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit im T25FW** um 19,01% (95%-KI: [15,63;22,39]). Die standardisierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] beträgt 1,19 [0,95;1,42]).

Die *Responder*-Analyse hinsichtlich des Endpunktes **Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch den MSWS-12** zeigt ebenfalls signifikanten Nutzen und klinische Relevanz. (Mittelwertdifferenz [95%-KI]:-7,16 [-10,09;-4,23]; standardisierte Mittelwertdifferenz [95%-KI]: -0,55 [-0,77;-0,33]).

Für den Endpunkt **Veränderung der Muskelkraft gemessen durch den LEMMT-Score** zeigt die Analyse ebenfalls einen signifikanten Vorteil und eine klinische Relevanz zugunsten der *Responder* gegenüber der Placebo-Gruppe. (Mittelwertsdifferenz:0,13[0,08;0,17]; standardisierte Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 0,58 [0,36;0,81]).

Für die **Patientenzufriedenheit** (**SGI**) zeigt sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis und eine klinische Relevanz zugunsten der *Responder*. (Mittelwertsdifferenz:0,48 [0,27;0,69]; standardisierte Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 0,50 [0,28;0,72]).

Hinsichtlich der **Zufriedenheit des behandelnden Arztes mit der Behandlung (CGI)** zeigt die Analyse ebenso einen signifikanten Vorteil (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: -0,47 [-0,65;-0,29]) als auch eine klinische Relevanz (standardisierte Mittelwertdifferenz: -0,63 [-0,86;-0,40].

Ein Schaden in den *Responder* versus Placebo- Analysen kann nicht belegt werden. Die Ergebnisse für *Responder* gegen Placebo hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschte Ereignisse** (OR [95%-KI]: 1,91 [0,46;7,89]), hinsichtlich der **Gesamtrate schwerwiegender** 

unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,01 [0,20;5,09]) und hinsichtlich der Rate der **Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** (OR [95%-KI]: 0,23 [0,01;4,27]) zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Die Sensitivitätsanalysen mit einem FEM anstatt dem REM zeigt die Robustheit der Ergebnisse (AMS GmbH, 2011).

In den folgenden Abschnitten werden die Subgruppen-Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte dargestellt.

**4.3.1.3.2.1 Kontinuierliche** *Response* im T25FW, stratifiziert nach Geschlecht – RCT Tabelle 4-46: "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra Total (N) / Ereignisse (%)		_	Placebo / Ereignisse (%)	OR [95%-KI]
Männlich	, , , , , ,		<u>``</u>		
MS-F202	14	6 (42,9)	19	0 (0,0)	29,28 [1,50;591,35]
MS-F203	60	19 (31,7)	28	3 (10,7)	3,86 [1,04;14,39]
MS-F204	27	12 (44,4)	39	2 (5,1)	14,80 [2,95;74,24]
Weiblich					
MS-F202	36	12 (33,3)	25	4 (16,0)	2,63 [0,73;9,39]
MS-F203	144	54 (37,5)	36	3 (8,3)	6,60 [1,93;22,56]
MS-F204	85	37 (43,5)	64	6 (9,4)	7,45 [2,90;19,14]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 18 und Abbildung 19).

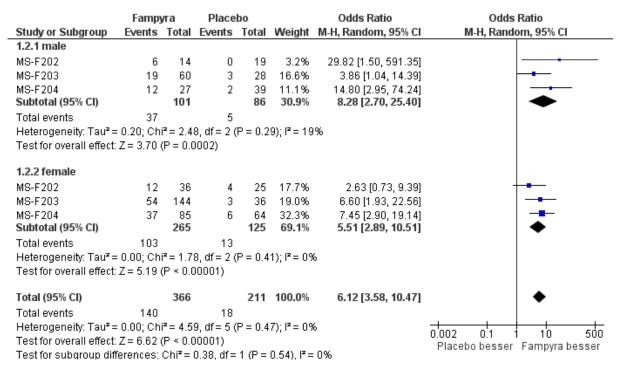


Abbildung 18: Meta-Analyse für "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.2 Kontinuierliche Response im T25FW, stratifiziert nach Alter – RCT

Tabelle 4-47: "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra		J	Placebo	OR	
	Total (N)	Ereignisse (%)	Total (N)	/ Ereignisse (%)	[95%-KI]	
≤ 45 Jahre						
MS-F202	11	4 (36,4)	16	1 (6,3)	8,57 [0,80;91,49]	
MS-F203	38	12 (31,6)	19	1 (5,3)	8,31 [0,99;69,68]	
MS-F204	30	9 (30)	28	1 (3,6)	11,57 [1,36;98,67]	
46 - < 65 Jahre						
MS-F202	37	13 (35,1)	25	2 (8,0)	6,23 [1,26;30,69]	
MS-F203	155	55 (35,5)	41	5 (12,2)	3,96 [1,47;10,67]	
MS-F204	74	35 (47,3)	66	6 (9,1)	8,97 [3,45;23,33]	
≥ 65 Jahre						
MS-F202	2	1 (50,0)	3	1 (33,3)	2,00 [0,05;78,25]	
MS-F203	11	6 (54,5)	4	0 (0,0)	10,64 [0,46;244,43]	
MS-F204	8	5 (62,5)	9	1 (11,1)	13,33 [1,07;166,37]	

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach Alter, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 19).

	Fampy	/га	Place	bo		Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% Cl
1.1.1 <=45 years							
MS-F202	4	11	1	16	5.2%	8.57 [0.80, 91.49]	<del>  • • • • • • • • • • • • • • • • • • •</del>
MS-F203	12	38	1	19	6.4%	8.31 [0.99, 69.68]	-
MS-F204	9	30	1	28	6.3%	11.57 [1.36, 98.67]	
Subtotal (95% CI)		79		63	17.9%	9.42 [2.64, 33.65]	•
Total events	25		3				
Heterogeneity: Tau² =	0.00; Ch	$i^2 = 0.0$	5, df = 2 (	P = 0.9	7); $I^2 = 09$	6	
Test for overall effect:	Z = 3.45	P = 0.0	0006)				
1.1.2 46 - <65 years							
-	4.0	27		25	44.400	C 22 M 2C 20 CO	<u></u>
MS-F202	13	37	2 5	25	11.4%	6.23 [1.26, 30.69]	
MS-F203	55 35	155	_	41	29.4%	3.96 [1.47, 10.67]	
MS-F204 Subtotal (95% CI)	35	74 266	6	66 <b>132</b>	31.7% <b>72.5</b> %	8.97 [3.45, 23.33] <b>6.08 [3.23, 11.44</b> ]	
Total events	103	200	13	132	12.570	0.06 [5.25, 11.44]	•
Heterogeneity: Tau²=		iZ = 1 ⊃i		0-05	43: IZ = 00	v.	
Test for overall effect:				r = 0.5	1),1 - 05	10	
			•				
1.1.3 >=65 years							
MS-F202	1	2	1	3	2.2%	2.00 [0.05, 78.25]	-
MS-F203	6	11	0	4	2.9%	10.64 [0.46, 244.43]	<del>                                     </del>
MS-F204	5	8	1	9	4.5%	13.33 [1.07, 166.37]	
Subtotal (95% CI)		21		16	9.6%	8.15 [1.44, 46.07]	-
Total events	12		2				
Heterogeneity: Tau² =				P = 0.6	9); $I^2 = 09$	6	
Test for overall effect:	Z = 2.37	(P = 0.0)	02)				
Total (95% CI)		366		211	100.0%	6.76 [3.95, 11.58]	•
Total events	140		18				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; Ch	r = 2.5	6, df = 8 (	P = 0.9	6); I² = 09	6	0.002 0.1 1 10 500
Test for overall effect:	Z = 6.97	(P < 0.0	00001)				0.002 0.1 1 10 500 Placebo besser Fampyra besser
Test for subgroup diff	erences:	Chi²=1	0.41. df=	2 (P=	0.81), <b>i²</b> =	: 0%	i laceno nessei i railipyla nessei

Abbildung 19: Meta-Analyse für "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

4.3.1.3.2.3 Kontinuierliche *Response* im T25FW, stratifiziert nach Schweregrad – RCT

Tabelle 4-48: "Kontinuierliche Response im T25FW", stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra		]	Placebo	OR
	Total (N)	/ Ereignisse (%)	Total (N)	/ Ereignisse (%)	[95%-KI]
EDSS 4 - 5,5					
MS-F202	11	5 (45,45)	7	0 (0,00)	12,96 [0,58;276,08]
MS-F203	26	11 (42,31)	10	1 (10,0)	6,60 [0,73;60,02]
MS-F204	18	7 (38,89)	21	1 (4,76)	12,73 [1,38;117,27]
EDSS 6					
MS-F202	17	6 (35,29)	15	3 (20,0)	2,18 [0,44;10,91]
MS-F203	96	30 (31,25)	23	3 (13,04)	3,03 [0,84;10,99]
MS-F204	44	20 (45,45)	44	5 (11,36)	6,50 [2,15;19,61]
EDSS 6,5 - 7					
MS-F202	22	7 (31,82)	22	1 (4,55)	9,80 [1,09;88,23]
MS-F203	82	32 (39,02)	31	2 (6,45)	9,28 [2,07;41,59]
MS-F204	50	22 (44,0)	38	2 (5,26)	14,14 [3,06;35,28]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Schweregrad, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 20).

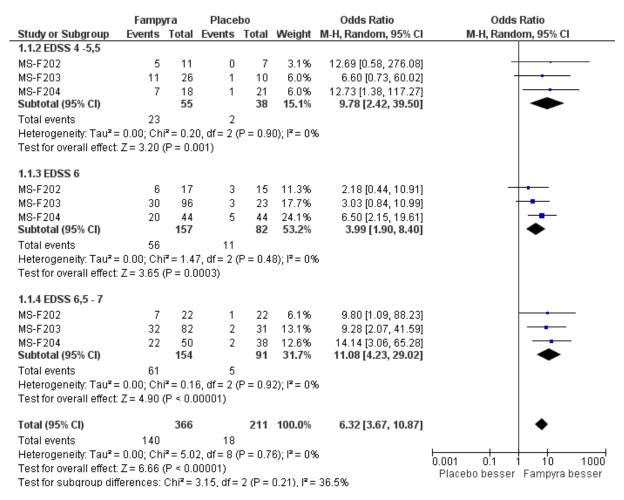


Abbildung 20: Meta-Analyse für "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.4 Kontinuierliche *Response* im T25FW, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) – RCT

Tabelle 4-49: "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra		Placebo	OR
	Tota	l (N) / Ereignisse (%)	Total	(N) / Ereignisse (%)	[95%-KI]
Ja					
MS-F202	30	10	28	1	13,50 [1,60;114,22]
MS-F203	131	46	44	5	4,22 [1,56;11,45]
MS-F204	75	31	71	3	15,97 [4,60;55,42]
Nein					
MS-F202	20	8	16	3	2,89 [0,62;13,50]
MS-F203	73	27	30	1	17,02 [2,19;132,13]
MS-F204	37	18	32	5	5,12 [1,62;16,18]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 21).

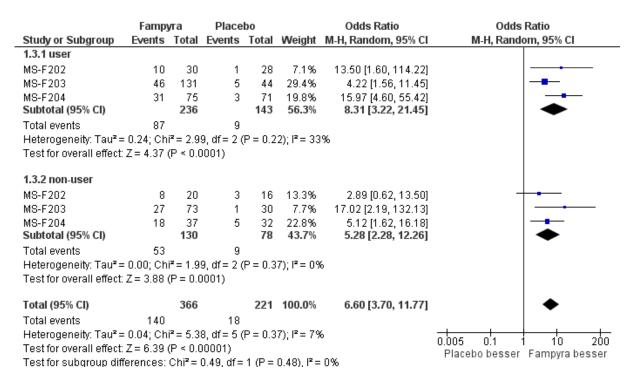


Abbildung 21: Meta-Analyse für "Kontinuierliche *Response* im T25FW" stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs); Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.5 Kontinuierliche *Response* im T25FW, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-50: "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra		Placebo	OR
	Tota	al (N) / Ereignisse (%)	Total	(N) / Ereignisse (%)	[95%-KI]
Ja					
MS-F202	15	6 (40,0)	16	1 (6,3)	10,00 [1,03;97,04]
MS-F203	83	27 (32,5)	27	5 (18,5)	2,12 [0,72;6,21]
MS-F204	38	18 (32,5)	42	1 (2,4)	36,90 [4,59;296,38]
Nein					
MS-F202	35	12 (34,3)	28	3 (10,7)	4,35 [1,09;17,39]
MS-F203	121	46 (38,0)	37	1 (2,7)	22,08 [2,93;166,55]
MS-F204	74	31 (41,9)	61	7 (11,5)	5,56 [2,23;13,85]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 22).

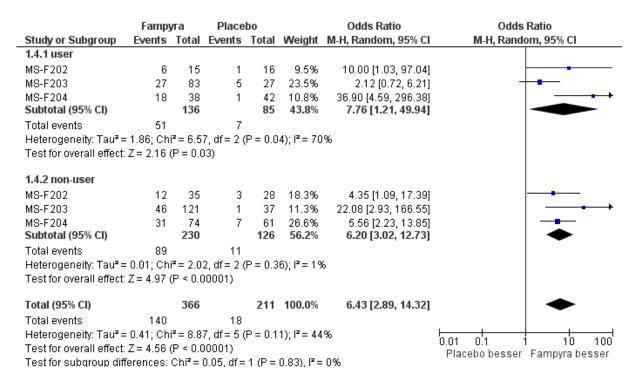


Abbildung 22: Meta-Analyse für "Kontinuierliche *Response* im T25FW", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

## 4.3.1.3.2.6 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-51: "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra			Placebo	OR
	Total (N)	/ Ereignisse (%)	Total (N)	/ Ereignisse (%)	[95%-KI]
Männlich					
MS-F202	14	3(21,4)	19	2 (10,5)	2,32 [0,33;16,18]
MS-F203	60	19 (31,7)	28	4 (14,3)	2,78 [0,85;9,14]
MS-F204	27	13 (48,1)	39	8 (20,5)	3,60 [1,22;10,63]
Weiblich					
MS-F202	36	9 (25,0)	25	3 (12,0)	2,44 [0,59;10,14]
MS-F203	144	44 (30,6)	36	4 (11,1)	3,52 [1,17;10,56]
MS-F204	85	26 (30,6,)	64	7 (10,9)	3,59 [1,44;8,91]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 23).

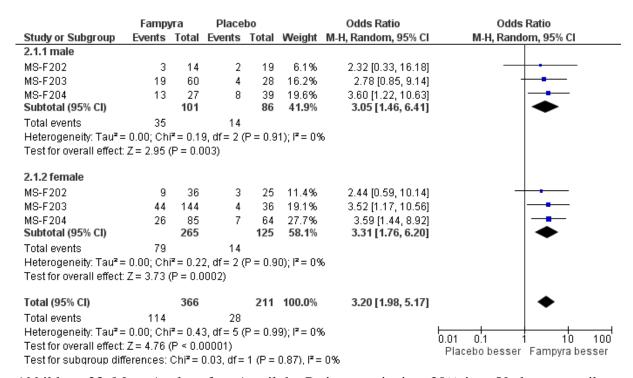


Abbildung 23: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

## 4.3.1.3.2.7 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach Alter – RCT

Tabelle 4-52: "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra		]	Placebo	OR
	Total (N)	/ Ereignisse (%)	Total (N) / Ereignisse (%)		[95%-KI]
≤ 45 Jahre					
MS-F202	11	2 (18,2)	16	3 (18,8)	0,96 [0,13;6,98]
MS-F203	38	13 (34,2)	19	2 (10,5)	4,42 [0,88;22,14]
MS-F204	30	8 (26,7)	28	6 (21,4)	1,33 [0,40;4,48]
46 - < 65 Jahre					
MS-F202	37	10 (27,0)	25	2 (8,0)	4,26 [0,85;21,45]
MS-F203	155	45 (29,0)	41	6 (14,6)	2,39 [0,94;6,07]
MS-F204	74	26 (35,1)	66	7 (10,6)	4,57 [1,82;11,43]
≥ 65 Jahre					
MS-F202	2	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
MS-F203	11	5 (45,5)	4	0 (0,0)	7,62 [0,33;175,01]
MS-F204	8	5 (62,5)	9	2 (22,2)	5,83 [0,70;48,87]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Alter, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 24).

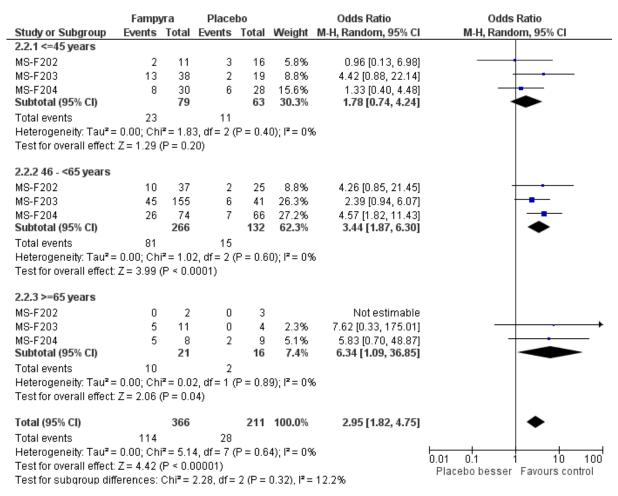


Abbildung 24: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

## 4.3.1.3.2.8 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach Schweregrad (EDSS)– RCT

Tabelle 4-53: "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		ampyra / Ereignisse (%)		Placebo / Ereignisse (%)	OR [95%-KI]
EDSS 4 - 5,5		8 \ /		,	
MS-F202	11	3 (27,27)	7	1 (14,29)	2,25 [0,18;27,37]
MS-F203	26	13 (50,0)	10	1 (10,00)	9,00 [0,99;81,58]
MS-F204	18	6 (33,33)	21	6 (28,57)	1,25 [0,32;4,88]
EDSS 6					
MS-F202	17	3 (17,65)	15	3 (20,00)	0,86 [0,15;5,06]
MS-F203	96	29 (30,21)	23	4 (17,39)	2,06 [0,64;6,58]
MS-F204	44	15 (34,09)	44	6 (13,64)	3,28 [1,13;9,48]
EDSS 6,5 - 7					
MS-F202	22	6 (27,27)	22	1 (4,55)	7,88 [0,86;72,12]
MS-F203	82	21 (25,61)	31	3 (9,68)	3,21 [0,88;11,67]
MS-F204	50	18 (36,00)	38	3 (7,89)	6,56 [1,77;24,39]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach Schweregrad, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 25).

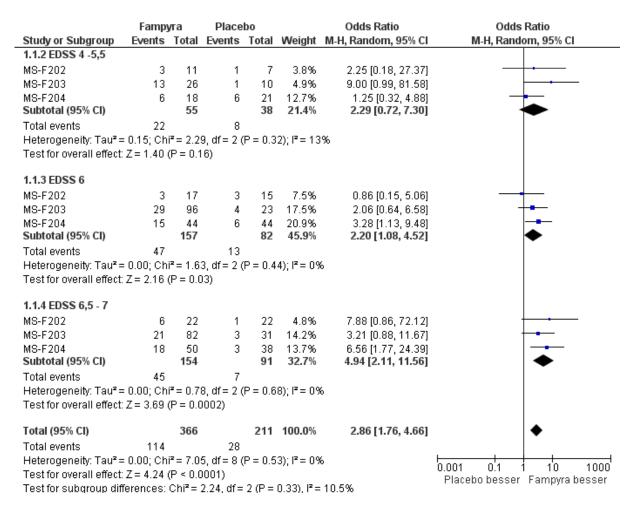


Abbildung 25: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer 4.3.1.3.2.9 Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs)-RCT

Tabelle 4-54: "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra		Placebo	OR
	Total	(N) / Ereignisse (%)	Total	(N) / Ereignisse (%)	[95%-KI]
Ja					
MS-F202	30	8 (26,7)	28	4 (14,3)	2,18 [0,58;8,27]
MS-F203	131	41 (31,3)	44	5 (11,4)	3,55 [1,31;9,67]
MS-F204	75	27 (36,0)	71	7 (9,9)	5,14 [2,07;12,80]
Nein					
MS-F202	20	4 (20,0)	16	1 (6,3)	3,75 [0,38;37,47]
MS-F203	73	22 (30,1)	20	3 (15,0)	2,44 [0,65;9,20]
MS-F204	37	12 (32,4)	32	8 (25,0)	1,44 [0,50;4,14]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 26).

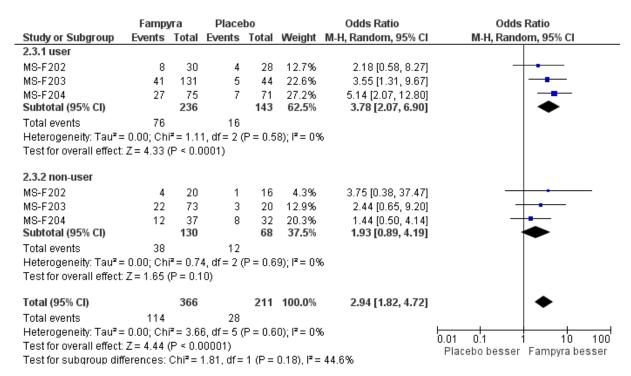


Abbildung 26: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

# 4.3.1.3.2.10 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-55: "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra		Placebo	OR
	Tota	al (N) / Ereignisse (%)	Total	(N) / Ereignisse (%)	[95%-KI]
Ja					
MS-F202	15	5 (33,3)	16	1 (6,3)	7,27 [0,74;71,11]
MS-F203	83	27 (32,5)	27	3 (11,1)	4,43 [1,24:15,77]
MS-F204	38	16 (42,1)	42	6 (14,3)	3,91 [1,43;10,71]
Nein					
MS-F202	35	7 (20,0)	28	4 (14,3)	1,63 [0,43;6,20]
MS-F203	121	36 (29,8)	37	5 (13,5)	3,30 [1,21;9,00]
MS-F204	74	23 (31,1)	61	9 (14,8)	2,45 [1,09;5,48]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 27).

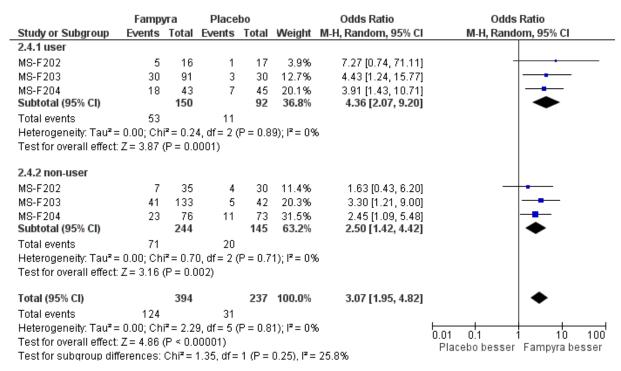


Abbildung 27: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.11 Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit, stratifiziert nach dem *Responder*-Status – RCT

Tabelle 4-56: "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem *Responder*-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fam	pyra	Pla	OR		
	_	oonder Ereignisse (%)		esponder Ereignisse (%)	Total (N) / I	Ereignisse (%)	[95%-KI] (Responder vs. Placebo)
MS-F202	18	11 (61)	32	1 (3)	44	5 (11)	12,26 [3,25;46,27]
MS-F203	73	41 (56)	131	22 (17)	64	8 (13)	8,97 [3,75;21,48]
MS-F204	49	30 (61)	63	9 (14)	103	15 (15)	9,26 [4,19;20,49]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen den Respondern und Placebo wird mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 28).

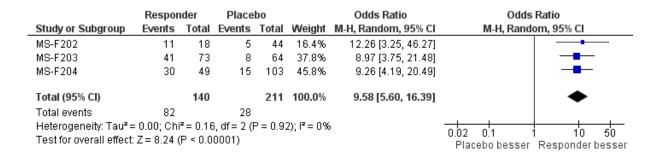


Abbildung 28: Meta-Analyse für "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit" aus RCT; *Responder* versus Placebo

### 4.3.1.3.2.12 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-57: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Total	Fampyra / Mittelwe		Total	Placebo   / Mittelwe	ert / SD	Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Männlich							
MS-F202	14	10,61	17,066	19	1,185	19,168	9,42 [-2,99;21,84]
MS-F203	60	13,90	19,003	28	5,47	13,625	8,43 [1,46;15,40]
MS-F204	27	19,76	17,769	39	8,20	14,617	11,56 [3,44;19,68]
Weiblich							
MS-F202	36	11,22	19,853	25	3,37	15,652	7,85 [-1,08;16,78]
MS-F203	144	12,52	15,463	36	5,15	18,202	7,37 [0,91;13,83]
MS-F204	85	12,44	17,113	64	6,36	20,679	6,08 [-0,16;12,32]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 29 und Abbildung 30).

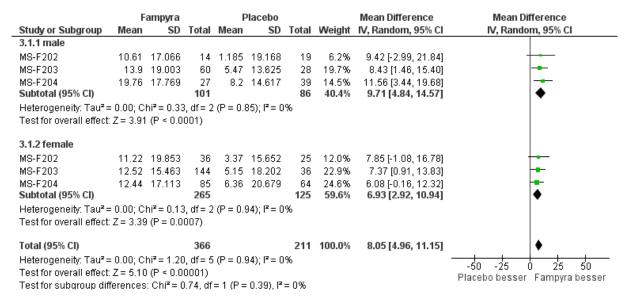


Abbildung 29: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	F	атруга		P	Placebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
3.1.1 male									
MS-F202	10.61	17.066	14	1.185	19.168	19	6.5%	0.50 [-0.20, 1.20]	<del> -</del>
MS-F203	13.9	19.003	60	5.47	13.625	28	15.5%	0.48 [0.02, 0.93]	-
MS-F204	19.76	17.769	27	8.2	14.617	39	12.5%	0.72 [0.21, 1.22]	-
Subtotal (95% CI)			101			86	34.4%	0.57 [0.26, 0.87]	♦
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup>	= 0.00; C	hi²= 0.51	df = 2	(P = 0.3)	77); $I^2 = 0$	1%			
Test for overall effec	t: Z = 3.65	i (P = 0.0	003)						
3.1.2 female									
MS-F202	11.22	19.853	36	3.37	15.652	25	12.0%	0.42 [-0.09, 0.94]	<del> -</del>
MS-F203	12.52	15.463	144	5.15	18.202	36	23.6%	0.46 [0.09, 0.83]	-
MS-F204	12.44	17.113	85	6.36	20.679	64	30.0%	0.32 [-0.00, 0.65]	<u>-</u>
Subtotal (95% CI)			265			125	65.6%	0.39 [0.17, 0.61]	<b>♦</b>
Heterogeneity: Tau <sup>z</sup> :	= 0.00; C	hi²= 0.31	df = 2	(P = 0.8)	86); I² = 0	1%			
Test for overall effect	t: Z = 3.46	6 (P = 0.0	005)						
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.45 [0.27, 0.63]	•
Heterogeneity: Tau²	= 0.00; C	hi² = 1.68	, df = 5	(P = 0.8)	89); I² = 0	1%			-4 -2 0 2 4
Test for overall effect: Z = 4.95 (P < 0.00001)								-4 -2 U 2 4 Placebo besser Fampyra bess	
Test for subgroup di	fferences	: Chi² = 0	.86, df	= 1 (P =	0.35), I²	= 0%			riaceno nessei railipyla ness

Abbildung 30: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach demGeschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.13 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%), stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-58: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyr	a		Placebo	0	Mittelwertdifferenz
	Total	/ Mittelw	rert / SD	Tota	l / Mittelw	vert / SD	[95%-KI]
≤45 Jahre							
MS-F202	11	8.69	11,950	16	2,17	22,340	6,52 [-6,51;19,55]
MS-F203	38	14,45	19,497	19	-0,42	14,783	14,87 [5,78;23,96]
MS-F204	30	9,22	18,908	28	7,65	15,206	1,57 [-7,23;10,37]
46 - < 65 Jahre							
MS-F202	37	11,52	21,095	25	3,30	14,371	8,22 [-0,61;17,05]
MS-F203	155	12,14	15,915	41	8,74	16,521	3,40 [-2,24;9,04]
MS-F204	74	14,87	16,582	79	7,02	20,367	7,85 [1,98;13,72]
≥ 65 Jahre							
MS-F202	2	15,30	5,688	3	0,74	4,990	14,56 [4,86;24,26]
MS-F203	11	18,69	13,990	4	-2,94	11,244	21,63 [7,85;35,41]
MS-F204	8	26,69	14,367	9	5,49	13,014	21,20 [8,39;34,01]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo wurde, stratifiziert nach dem Alter, mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 31 und Abbildung 32).

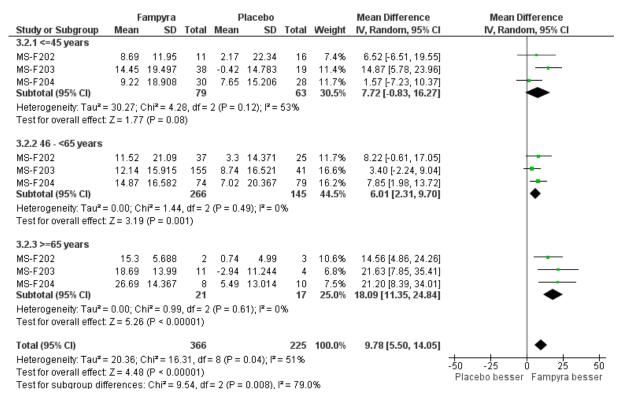


Abbildung 31: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

Stand: 01.02.2012

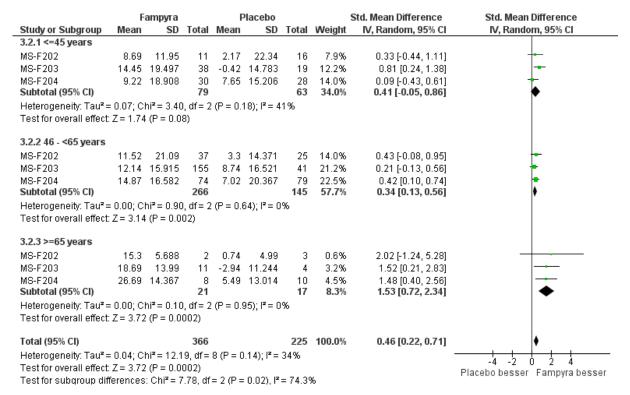


Abbildung 32: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

## 4.3.1.3.2.14 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%), stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS)– RCT

Tabelle 4-59: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	То	Fampyra tal / Mittelwe		To	Placebo tal / Mittelwo		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
EDSS 4 - 5,5							
MS-F202	11	11,896	11,373	7	8,0667	18,059	3,83 [-11,14;18,80]
MS-F203	26	15,733	15,92	10	5,1667	12,222	10,57 [0,83;20,30]
MS-F204	18	15,333	14,98	21	11,875	10,728	3,46 [-4,85;11,76]
EDSS 6							
MS-F202	17	11,571	16,515	15	2,2976	22,697	9,27 [-4,64;23,19]
MS-F203	96	13,281	14,898	23	7,1105	20,149	6,17 [-2,59:14,93]
MS-F204	44	12,623	16,008	44	7,2727	24,991	5,35 [-3,42;14,12]
EDSS 6,5 - 7							
MS-F202	22	10,226	23,806	22	1,2935	12,153	8,93 [-2,24; 20,10]
MS-F203	82	11,62	18,526	31	3,9828	14,381	7,64 [1,18;14,10]
MS-F204	50	15,186	19,636	38	4,1404	11,823	11,05 [4,43;17,66]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo wurde, stratifiziert nach dem Schweregrad, mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 33 und Abbildung 34).

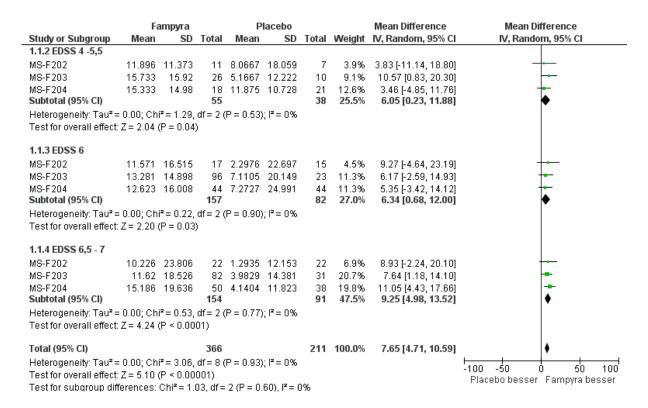


Abbildung 33: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" stratifiziert nach demSchweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

				_					
	Fa	атруга		P	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
1.1.2 EDSS 4 -5,5									
MS-F202	11.896	11.373	11	8.0667	18.059	7	3.5%	0.26 [-0.70, 1.21]	<del>-   •</del>
MS-F203	15.733	15.92	26	5.1667	12.222	10	5.6%	0.69 [-0.06, 1.44]	<del></del>
MS-F204	15.333	14.98	18	11.875	10.728	21	7.9%	0.26 [-0.37, 0.90]	<del>-   •</del>
Subtotal (95% CI)			55			38	17.0%	0.40 [-0.03, 0.83]	-
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; Ch	$i^2 = 0.83$ ,	df = 2 (	P = 0.66	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 1.83	(P = 0.07)	)						
1.1.3 EDSS 6									
MS-F202	11.571	16.515	17	2.2976	22.697	15	6.4%	0.46 [-0.24, 1.16]	<del>  -</del>
MS-F203	13.281	14.898	96	7.1105	20.149	23	15.1%	0.38 [-0.07, 0.84]	<del>  • </del>
MS-F204	12.623	16.008	44	7.2727	24.991	44	17.9%	0.25 [-0.17, 0.67]	+-
Subtotal (95% CI)			157			82	39.3%	0.34 [0.05, 0.62]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; Ch	$i^2 = 0.31$ ,	df = 2 (	P = 0.86	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 2.33	(P = 0.02)	)						
1.1.4 EDSS 6,5 - 7									
MS-F202	10.226	23.806	22	1.2935	12.153	22	8.8%	0.46 [-0.14, 1.06]	+
MS-F203	11.62	18.526	82	3.9829	14.381	31	18.1%	0.43 [0.02, 0.85]	-
MS-F204	15.186	19.636	50	4.1404	11.823	38	16.8%	0.65 [0.22, 1.09]	<del>-</del>
Subtotal (95% CI)			154			91	43.7%	0.52 [0.26, 0.79]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; Ch	$i^2 = 0.57$ ,	df= 2 (	P = 0.75	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z= 3.83	(P = 0.00)	01)						
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.43 [0.25, 0.61]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; Ch	$i^2 = 2.63$ ,	df = 8 (	P = 0.96	$     ^2 = 0\%$				± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ± ±
Test for overall effect:	Z = 4.74	(P < 0.00	001)						-2 -1 0 1 Placebo besser Fampyra bes
Test for subgroup diff	ferences:	$Chi^2 = 0.1$	91, df=	2(P = 0.	63), <b>i²</b> = 0	0%			riaceno nessei Irailipyla nes

Abbildung 34: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.15 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%), stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs)– RCT

Tabelle 4-60: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tot	Fampyı tal / Mittely			Pla Total / Mit	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	
Ja							[, 2, 7, 2, 2, 2]
MS-F202	30	11,09	22,14	28	2,97	18,03	8,12 [-2,24;18,48]
MS-F203	131	14,08	16,90	44	5,60	13,37	8,48 [3,58;13,38]
MS-F204	75	13,31	18,40	71	6,56	20,32	6,75 [0,45;13,05]
Nein							
MS-F202	20	10,99	13,31	16	2,27	15,78	8,72 [-0,97;18,41]
MS-F203	73	10,85	15,80	20	4,61	21,65	6,24 [-3,92;16,40]
MS-F204	37	16,02	15,53	32	8,15	14,13	7,87 [0,87;14,87]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo wurde, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation, mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 35 und Abbildung 36).

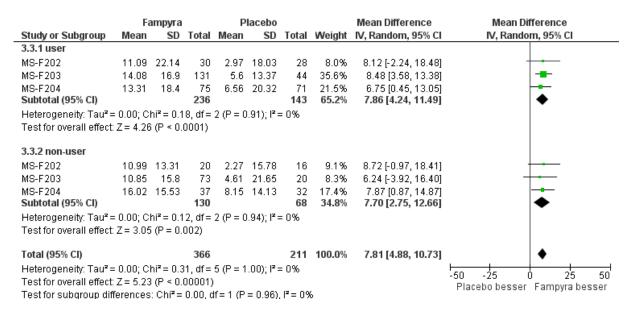


Abbildung 35: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

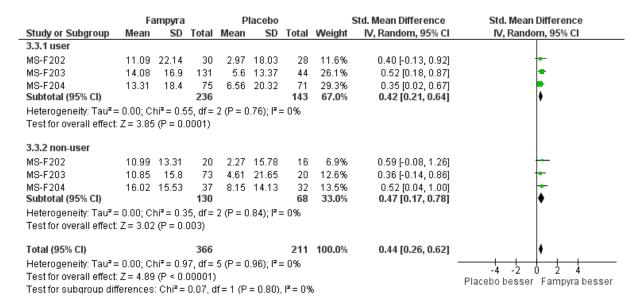


Abbildung 36: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

# 4.3.1.3.2.16 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%), stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-61: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	To	Fampyı tal / Mittelv			Plac Total / Mit	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	
Ja							
MS-F202	15	17,27	26,121	16	-4,72	13,221	21,99 [7,27;36,71]
MS-F203	83	14,05	16,607	27	6,39	11,930	7,66 [1,91;13,41]
MS-F204	38	15,37	19,518	42	6,40	13,190	8,97 [1,59;16,35]
Nein							
MS-F202	35	8,38	14,555	28	6,96	17,751	1,42 [-6,73;9,57]
MS-F203	121	12,15	16,529	37	4,49	18,896	7,66 [0,90;14,42]
MS-F204	74	13,60	16,442	61	7,50	21,594	6,10 [-0,49;12,69]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo wurde, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation und Spasmolytika, mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 37 und Abbildung 38).

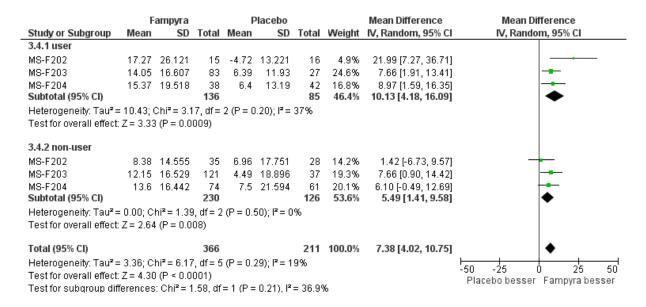


Abbildung 37: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	F	Fampyra			Placebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference		
Study or Subgroup	Mean	Mean SD Total Mean SD Total Weight IV, Random, 959		IV, Random, 95% CI	CI IV, Random, 95% CI						
3.4.1 user											
MS-F202	17.27	26.121	15	-4.72	13.221	16	5.5%	1.05 [0.29, 1.80]	<del></del>		
MS-F203	14.05	16.607	83	6.39	11.93	27	16.3%	0.49 [0.05, 0.93]	<b>├-</b>		
MS-F204	15.37	19.518	38	6.4	13.19	42	15.8%	0.54 [0.09, 0.99]	<del></del>		
Subtotal (95% CI)			136			85	37.6%	0.59 [0.30, 0.88]	♦		
Heterogeneity: Tau²	= 0.00; C	$hi^2 = 1.66$	5, df = 2	(P = 0.4)	$44); I^2 = 0$	%					
Test for overall effec	t: Z = 4.00	) (P < 0.0	001)								
3.4.2 non-user											
MS-F202	8.38	14.555	35	6.96	17.751	28	12.8%	0.09 [-0.41, 0.58]	+		
MS-F203	12.15	16.529	121	4.49	18.896	37	22.7%	0.45 [0.07, 0.82]	<del></del>		
MS-F204	13.6	16.442	74	7.5	21.594	61	26.9%	0.32 [-0.02, 0.66]	<del>  -</del>		
Subtotal (95% CI)			230			126	62.4%	0.32 [0.09, 0.54]	◆		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup>	= 0.00; C	hi <sup>z</sup> = 1.28	3, df = 2	(P = 0.9)	53); I² = 0	%					
Test for overall effec	t: Z = 2.78	3 (P = 0.0	05)								
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.42 [0.24, 0.60]	•		
Heterogeneity: Tau²	= 0.00; C	hi² = 5.04	l, df = 5	(P = 0.4)	41); l² = 1	%		- · · · ·	+ + + + + + + + + + + + + + + + + + + +		
Test for overall effect	-			•					-4 -2 0 2		
Test for subgroup di	ifferences	: Chi² = 2	2.11. df	= 1 (P =	0.15), I²	= 52.79	%		Placebo besser Fampyra bes		

Abbildung 38: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

## 4.3.1.3.2.17 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%), stratifiziert nach dem *Responder*-Status – RCT

Tabelle 4-62: "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit", stratifiziert nach dem *Responder*-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie			Fam	pyra	Placebo			Mittelwert- differenz		
		Responde / Mittelwe			on- <i>Respon</i> / Mittelwe		Total / Mittelwert / SD			[95%-KI] (Responder vs. Placebo)
MS-F202	18	27,64	18,394	32	1,72	11,488	44	2,71	17,062	24,93 [15,05;34,81]
MS-F203	73	24,22	13,190	131	6,63	14,818	64	5,29	16,237	18,93 [13,93;23,93]
MS-F204	49	24,53	13,362	204	12,93	16,547	103	7,06	18,561	17,47 [12,29;22,65]

KI=Konfidenzintervall SD: Standardabweichung;

Der Unterschied zwischen den *Respondern* und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 39 und Abbildung 40).

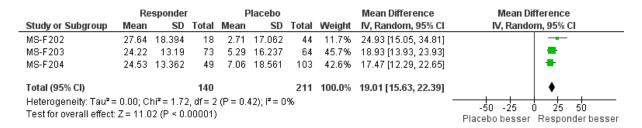


Abbildung 39: Meta-Analyse für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit" aus RCT; *Responder* versus Placebo.

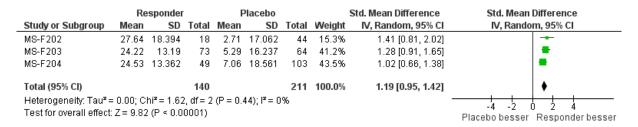


Abbildung 40: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit" aus RCT; *Responder* versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.18 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-63: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Total	Fampyra / Mittelwe		Total	Placebo / Mittelwe	ert / SD	Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Männlich							
MS-F202	14	-7,96	16,755	18	-2,03	15,771	-5,93 [-17,34;5,48]
MS-F203	60	-1,18	10,416	28	2,42	11,893	-3,60 [-8,73;1,53]
MS-F204	27	-2,29	8,889	39	3,41	9,337	-5,70 [-10,15;-1,25]
Weiblich							
MS-F202	36	-4,51	16,275	25	-5,62	13,898	1,11 [-6,50;8,72]
MS-F203	144	-2,83	12,871	36	-0,55	11,137	-2,28 [-6,48;1,92]
MS-F204	85	-2,78	13,189	64	-0,02	12,851	-2,76 [-6,98;1,46]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 41 und Abbildung 42).

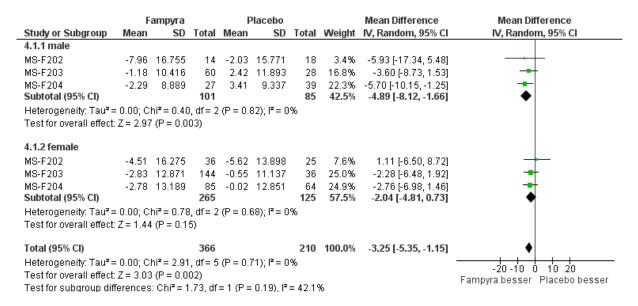


Abbildung 41: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

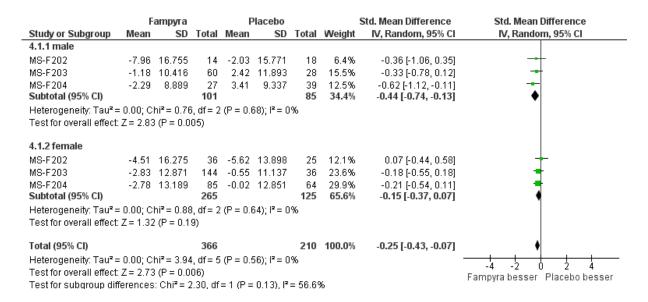


Abbildung 42: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.19 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-64: Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tota	Fampyr l / Mittelw		To	Placebo otal / Mittelw		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
≤ 45 Jahre							
MS-F202	11	-15,53	16,241	16	-4,82	13,355	-10,71 [-22,32;0,90]
MS-F203	38	-1,37	9,826	19	3,22	15,341	-4,59 [-12,16;2,98]
MS-F204	30	-3,49	13,533	28	-0,37	14,717	-3,12 [-10,41;4,17]
46 - < 65 Jahre							
MS-F202	37	-3,65	14,754	24	-4,25	15,423	0,60 [-7,21;8,41]
MS-F203	155	-2,46	12,674	41	-0,97	9,349	-1,49 [-4,98;2,00]
MS-F204	74	-1,64	11,981	66	1,90	10,853	-3,54 [-7,32;0,24]
≥ 65 Jahre							
MS-F202	2	16,15	19,887	3	0,69	19,691	15,46 [-19,98;50,90]
MS-F203	11	-4,15	13,500	4	6,66	7,968	-10,81 [-21,97:0,35]
MS-F204	8	-9,01	8,128	9	1,91	7,012	-10,92 [-18,18;-3,66]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo wurde, stratifiziert nach dem Alter, mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 43 und Abbildung 44).

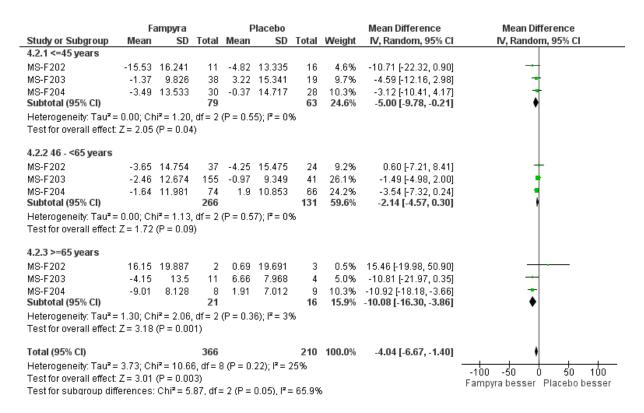


Abbildung 43: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	F	Fampyra Placebo					Std. Mean Difference	Std. Mean Difference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
4.2.1 <=45 years									
MS-F202	-15.53	16.241	11	-4.82	13.335	16	5.8%	-0.71 [-1.51, 0.08]	<del> </del>
MS-F203	-1.37	9.826	38	3.22	15.341	19	11.2%	-0.38 [-0.94, 0.18]	<del>- </del>
MS-F204	-3.49	13.533	30	-0.37	14.717	28	12.7%	-0.22 [-0.73, 0.30]	<del>,</del>
Subtotal (95% CI)			79			63	29.7%	-0.37 [-0.71, -0.03]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.05, df = 2 (P = 0.59); i <sup>2</sup> = 0%									
Test for overall effect	Z= 2.13	(P = 0.03)	3)						
4.2.2 46 - <65 years									
MS-F202	-3.65	14.754	37	-4.25	15.475	24	12.8%	0.04 [-0.47, 0.55]	+
MS-F203	-2.46	12.674	155	-0.97	9.349	41	24.7%	-0.12 [-0.47, 0.22]	•
MS-F204	-1.64	11.981	74	1.9	10.853	66	25.9%	-0.31 [-0.64, 0.03]	•
Subtotal (95% CI)			266			131	63.4%	-0.17 [-0.39, 0.05]	•
Heterogeneity: Tau2 =	= 0.00; Ch	ni= 1.36,	df = 2	(P = 0.5)	1); $I^2 = 0$ 9	%			
Test for overall effect	Z= 1.55	(P = 0.12)	!)						
4.2.3 >=65 years									
MS-F202	16.15	19.887	2	0.69	19.691	3	1.0%	0.57 [-1.38, 2.52]	<del> </del>
MS-F203	-4.15	13.5	11	6.66	7.968	4	2.7%	-0.82 [-2.01, 0.38]	<del> </del>
MS-F204	-9.01	8.128	8	1.91	7.012	9	3.2%	-1.37 [-2.46, -0.28]	
Subtotal (95% CI)			21			16	6.9%	-0.80 [-1.73, 0.14]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.22; Cł	i <sup>z</sup> = 2.93,	df = 2	(P = 0.2)	3); I <sup>2</sup> = 32	2%			
Test for overall effect	: Z = 1.67	(P = 0.09)	))						
Total (95% CI)			366			210	100.0%	-0.28 [-0.47, -0.08]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.01; Ch	ni² = 8.98.	df=8	(P = 0.3)	4); $I^2 = 11$	1%			-10 -5 0 5 10
Test for overall effect				,					
Test for subgroup dif	ferences:	Chi² = 2.	29, df=	2 (P =	0.32), <b>i²</b> =	= 12.8%	6		Fampyra besser Placebo besser

Abbildung 44: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.20 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12, stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS) – RCT

Tabelle 4-65: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra			Placebo		Mittelwertdifferenz
	Tota	l / Mittelwei	rt / SD	Tota	l / Mittelwe	rt / SD	[95%-KI]
EDSS 4 - 5,5							
MS-F202	11	-10,511	17,791	6	1,9097	12,799	-12,42 [-27,10;2,26]
MS-F203	26	-5,8093	15,895	10	-3,4722	5,3567	-2,34 [-9,29;4,62]
MS-F204	18	-4,8232	10,148	21	0,7192	11,812	-5,54 [-12,43;1,35]
EDSS 6							
MS-F202	17	-5,9436	16,258	15	-4,9306	16,881	-1,01 [-12,53;10,51]
MS-F203	96	-2,4163	11,198	23	0,5373	11,195	-2,95 [-8,05;2,14]
MS-F204	44	-4,0791	12,537	44	0,7759	10,898	-4,86 [-9,76;0,05]
EDSS 6,5 - 7							
MS-F202	22	-2,5947	15,706	22	-5,2083	13,692	2,61 [-6,09;11,32]
MS-F203	82	-1,163	11,941	31	2,2746	12,951	-3,44 [-8,68;1,80]
MS-F204	50	-0,6288	12,604	38	2,1809	12,793	-2,81 [-5,57;1,21]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Schweregrad, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 45 und

Abbildung 46).

Stand: 01.02.2012

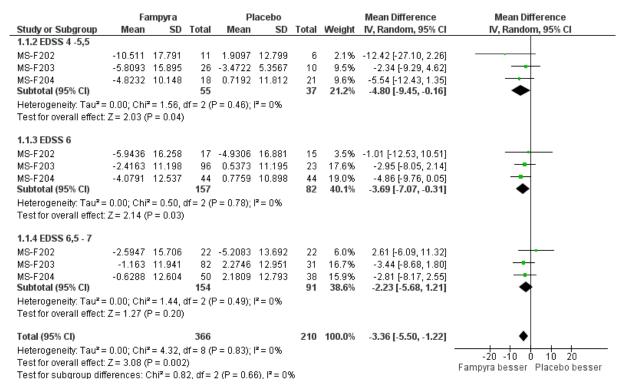


Abbildung 45: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	Fampyra Placebo					Std. Mean Difference	Std. Mean Difference		
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
1.1.2 EDSS 4 -5,5									
MS-F202	-10.511	17.791	11	1.9097	12.799	6	2.9%	-0.72 [-1.76, 0.31]	<del>- </del>
MS-F203	-5.8093	15.895	26	-3.4722	5.3567	10	5.9%	-0.16 [-0.89, 0.57]	+
MS-F204	-4.8232	10.148	18	0.7192	11.812	21	7.6%		<del>- !</del>
Subtotal (95% CI)			55			37	16.4%	-0.42 [-0.85, 0.02]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; Chi	<sup>2</sup> = 0.85, i	df = 2 (F	r = 0.65);	<sup>2</sup> =0%				
Test for overall effect	Z = 1.87 (	P = 0.06)							
1.1.3 EDSS 6									
MS-F202	-5.9436	16.258	17	-4.9306	16.881	15	6.5%	-0.06 [-0.75, 0.63]	+
MS-F203	-2.4163	11.198	96	0.5373	11.195	23	15.0%	-0.26 [-0.72, 0.19]	+
MS-F204	-4.0791	12.537	44	0.7759	10.898	44	17.5%	-0.41 [-0.83, 0.01]	-
Subtotal (95% CI)			157			82	39.0%	-0.29 [-0.58, -0.01]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; Chi	2 = 0.74, 0	df = 2 (F	r = 0.69);	²=0%				
Test for overall effect	Z = 2.04 (	P = 0.04)							
1.1.4 EDSS 6,5 - 7									
MS-F202	-2.5947	15.706	22	-5.2083	13.692	22	8.9%	0.17 [-0.42, 0.77]	+
MS-F203	-1.163	11.941	82	2.2746	12.951	31	18.2%	-0.28 [-0.69, 0.14]	+
MS-F204	-0.6288	12.604	50	2.1809	12.793	38	17.5%	-0.22 [-0.64, 0.20]	+
Subtotal (95% CI)			154			91	44.5%	-0.17 [-0.43, 0.10]	1
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; Chi	<sup>2</sup> = 1.62, (	df = 2 (F	9 = 0.45);	²=0%				
Test for overall effect	Z = 1.22 (	P = 0.22)							
Total (95% CI)			366			210	100.0%	-0.26 [-0.43, -0.08]	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; Chi	²= 4.25, i	df = 8 (F	r = 0.83);	²=0%				-10 -5 0 5 10
Test for overall effect	Z = 2.85 (	P = 0.004	(1						-10 -5 0 5 10 Fampyra besser Placebo besser
Test for subgroup dif	ferences: (	Chi²= 1.0	4. df = 3	2 (P = 0.6)	0), I <sup>z</sup> = 09	6			rampyra besser Flacebo besser

Abbildung 46: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.21 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation (DMTs) – RCT

Tabelle 4-66: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra Total/ Mittelwert / SD				Plac Total / Mit	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	
Ja							
MS-F202	30	-4,09	18,00	28	-2,64	13,87	-1,45 [-9,69;6,79]
MS-F203	131	-2,34,	11,47	44	0,56	10,64	-2,90 [-6,61;0,81]
MS-F204	75	-3,40	12,08	71	1,67	13,17	-5,07 [-9,18;-0,96]
Nein							
MS-F202	20	-7,55	13,57	15	-6,87	16,10	-0,68 [-10,77;9,41]
MS-F203	73	-2,36	13,50	20	1,17	13,42	-3,53 [-10,18;3,12]
MS-F204	37	-1,15	12,63	32	0,42	7,682	-1,57 [-6,43;3,29]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 47 und Abbildung 48).

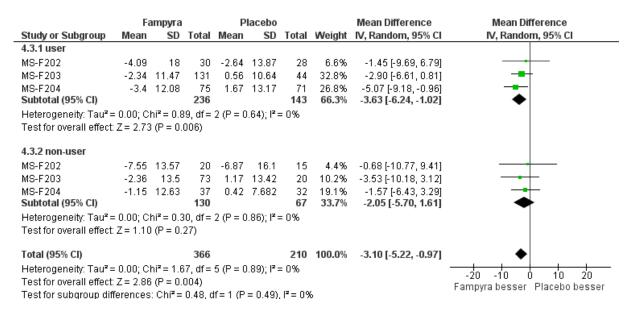


Abbildung 47: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

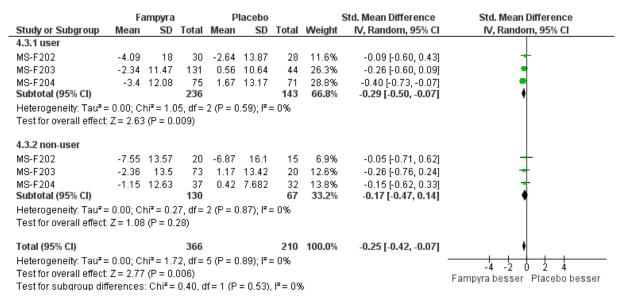


Abbildung 48: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

# 4.3.1.3.2.22 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-67: "Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra Total / Mittelwert / SD				Plac Total / Mit	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	
Ja							
MS-F202	15	-4,50	21,876	16	-1,17	14,453	-3,33 [-16,17;9,51]
MS-F203	83	-3,79	11,321	27	0,32	10,895	-4,11 [-8,89;0,67]
MS-F204	38	-1,93	10,901	42	1,58	15,190	-3,51 [-9,26;2,24]
Nein							
MS-F202	35	-5,89	13,633	27	-5,86	14,735	-0,03 [-7,19;7,13]
MS-F203	121	-1,36	12,717	37	1,07	12,023	-2,43 [-6,92;2,06]
MS-F204	74	-3,03	12,951	61	1,08	8,694	-4,11 [-7,78;-0,44]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 49 und Abbildung 50).

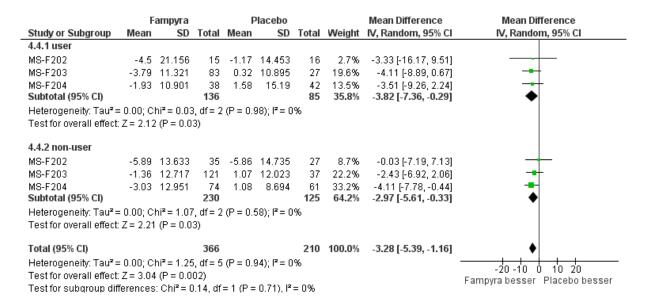


Abbildung 49: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	F	Fampyra Placebo				Std. Mean Difference	Std. Mean Difference		
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
4.4.1 user									
MS-F202	-4.5	21.156	15	-1.17	14.453	16	6.2%	-0.18 [-0.89, 0.53]	-
MS-F203	-3.79	11.321	83	0.32	10.895	27	16.2%	-0.36 [-0.80, 0.07]	- <del></del>
MS-F204	-1.93	10.901	38	1.58	15.19	42	16.0%	-0.26 [-0.70, 0.18]	<del></del>
Subtotal (95% CI)			136			85	38.4%	-0.29 [-0.58, -0.01]	•
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.22, df = 2 (P = 0.90); l² = 0%									
Test for overall effect:	Z = 2.01	(P = 0.0)	4)						
4.4.2 non-user									
MS-F202	-5.89	13.633	35	-5.86	14.735	27	12.3%	-0.00 [-0.50, 0.50]	+
MS-F203	-1.36	12.717	121	1.07	12.023	37	22.8%	-0.19 [-0.56, 0.18]	+
MS-F204	-3.03	12.951	74	1.08	8.694	61	26.5%	-0.36 [-0.71, -0.02]	<del></del>
Subtotal (95% CI)			230			125	61.6%	-0.23 [-0.45, -0.00]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; C	$hi^2 = 1.42$	2, df = 2	(P = 0.4)	49); $I^2 = 0$	%			
Test for overall effect:	Z = 1.99	P = 0.0	5)						
Total (95% CI)			366			210	100.0%	-0.25 [-0.43, -0.08]	•
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$ ; $Chi^2 = 1.76$ , $df = 5$ (P = 0.88); $I^2 = 0$ %									
Test for overall effect:				,	,,. 0				-4 -2 0 2 4
Test for subgroup diff		`		= 1 (P =	0.73), [2	= 0%			Fampyra besser Placebo besser

Abbildung 50: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.23 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12, stratifiziert nach dem *Responder*-Status – RCT

Tabelle 4-68: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem Responder-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie			Fam	pyra			Placebo		Mittelwert-	
	Total	Responde / Mittelwe		Non-Responder Total / Mittelwert / SD			Total	/ Mittelwe	differenz [95%-KI] ( <i>Responder</i> vs. Placebo)	
MS-F202	18	-11,11	21,935	32	-2,30	11,312	43	-4,12	14,638	-6,99 [- 18,03;4,05]
MS-F203	73	-6,10	12,898	131	-0,25	11,308	64	0,75	11,477	-6,85 [- 10,93;-2,77]
MS-F204	49	-6,29	14,083	63	0,16	9,841	103	1,28	11,716	-7,57 [- 12,12;-3,02]

KI=Konfidenzintervall SD: Standardabweichung;

Der Unterschied zwischen den *Respondern* und Placebo wird mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 51 und Abbildung 52). Um die klinische Relevanz zu untersuchen wurde zusätzlich noch der Anteil der *Responder* und Placebo-Patienten, die einen klinisch bedeutsamen Unterschied im MSWS-12 erreichten, dargestellt (Tabelle 4-69 und Abbildung 53).

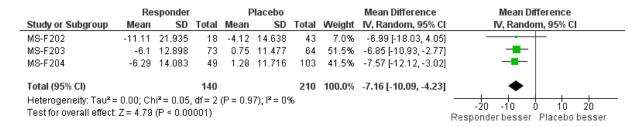


Abbildung 51: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; *Responder* versus Placebo.

	Re	sponder		F	Placebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference	e
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	l
MS-F202	-11.11	21.935	18	-4.12	14.638	43	16.1%	-0.40 [-0.96, 0.15]		
MS-F203	-6.1	12.898	73	0.75	11.477	64	42.5%	-0.56 [-0.90, -0.21]	-	
MS-F204	-6.29	14.083	49	1.28	11.716	103	41.3%	-0.60 [-0.95, -0.25]	-	
Total (95% CI)			140			210	100.0%	-0.55 [-0.77, -0.33]	•	
Heterogeneity: $Tau^z = 0.00$ ; $Chi^z = 0.35$ , $df = 2$ ( $P = 0.84$ ); $I^z = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 4.83$ ( $P < 0.00001$ )									-4 -2 0 2 Responder besser Placebo	4 besser

Abbildung 52: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; *Responder* versus Placebo.

Tabelle 4-69: "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12", stratifiziert nach dem *Responder*-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil 2

Studie	То	ampyra tal (N) / gnisse (%)	Tota	cebo l (N) / isse (%)	Odds Ratio 95% Konfidenzintervall
MS-F202	50	24 (48,0)	43	14 (32,6)	1,91 [0,82;4,45]
MS-F203	204	69 (33,8)	64	17 (26,6)	1,41 [0,76;2,64]
MS-F204	112	38 (33,9)	103	18 (17,4)	2,42 [1,28;4,61]

	Fатруга		Place	Placebo		Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
MS-F202	12	18	14	43	16.6%	4.14 [1.29, 13.34]	
MS-F203	34	73	17	64	43.8%	2.41 [1.17, 4.95]	<del></del>
MS-F204	23	49	18	103	39.6%	4.18 [1.96, 8.91]	-
Total (95% CI)		140		210	100.0%	3.28 [2.04, 5.28]	•
Total events	69		49				
Heterogeneity: Tau² =	0.00; Ch	6	0.01 0.1 1 10 100				
Test for overall effect:	Z= 4.88		Placebo besser Fampyra besser				

Abbildung 53: Meta-Analyse für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" aus RCT; *Responder* versus Placebo – Teil 2

### 4.3.1.3.2.24 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-70: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra			Placebo		Mittelwertdifferenz
	Total	/ Mittelwe	rt / SD	Total	/ Mittelwe	ert / SD	[95%-KI]
Männlich							
MS-F202	14	0,14	0,286	19	0,02	0,213	0,12 [-0,06;0,30]
MS-F203	60	0,16	0,250	28	-0,03	0,208	0,19 [0,09;0,29]
MS-F204	27	0,10	0,218	39	0,08	0,235	0,02 [-0,09;0,13]
Weiblich							
MS-F202	36	0,10	0,199	25	-0,09	0,184	0,19 [0,09;0,29]
MS-F203	144	0,13	0,191	36	0,09	0,219	0,04 [-0,04;0,12]
MS-F204	85	0,09	0,211	64	0,02	0,272	0,07 [-0,01;0,15]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 54 und Abbildung 55).

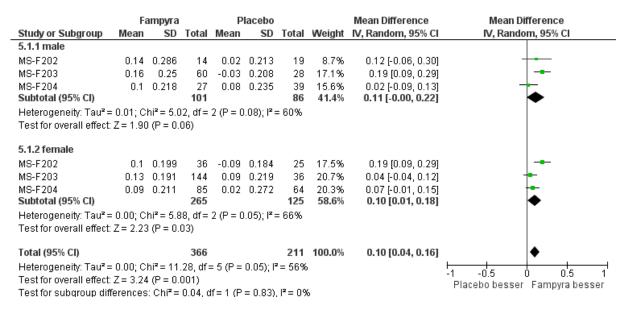


Abbildung 54: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	Fampyra			P	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
5.1.1 male									
MS-F202	0.14	0.286	14	0.02	0.213	19	10.1%	0.48 [-0.23, 1.18]	+•-
MS-F203	0.16	0.25	60	-0.03	0.208	28	16.7%	0.79 [0.33, 1.26]	<del></del>
MS-F204	0.1	0.218	27	0.08	0.235	39	15.8%	0.09 [-0.40, 0.58]	<del></del>
Subtotal (95% CI)			101			86	42.6%	0.45 [0.00, 0.91]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> :	= 0.08; C	$hi^2 = 4.2$	20, df=	2 (P = 0)	.12); l <sup>z</sup> :	= 52%			
Test for overall effect	: Z = 1.97	P = 0	05)						
5.1.2 female									
MS-F202	0.1	0.199	36	-0.09	0.184	25	14.2%	0.97 [0.43, 1.51]	- <del>-</del>
MS-F203	0.13	0.191	144	0.09	0.219	36	20.7%	0.20 [-0.16, 0.57]	<del> -</del>
MS-F204	0.09	0.211	85	0.02	0.272	64	22.5%	0.29 [-0.03, 0.62]	<del>  -</del>
Subtotal (95% CI)			265			125	57.4%	0.44 [0.04, 0.83]	<b>◆</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> :	= 0.08; C	$hi^2 = 5.7$	79, df=	2(P = 0)	.06); l² :	= 65%			
Test for overall effect	: Z = 2.18	P = 0	03)						
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.44 [0.17, 0.71]	<b>*</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> :	= 0.05; C	hi² = 10	.20, df=	= 5 (P =	0.07); P	²= 51%			+ + + + + +
Test for overall effect									-4 -2 U 2 4 Placebo besser Fampyra besser
Test for subgroup dif	ferences	: Chi²=	0.00, d	lf=1 (P	= 0.96)	$I^2 = 09$	6		riaceno nessei Tallipyla nessei

Abbildung 55: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.25 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-71: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampy	<b>ra</b>		Placebo	)	Mittelwertdifferenz
	Tota	l / Mittel	wert / SD	To	tal / Mittelw	rert / SD	[95%-KI]
≤45 Jahre							
MS-F202	11	0,11	0,175	16	-0,02	0,219	0,13 [-0,02;0,28]
MS-F203	38	0,13	0,257	19	0,02	0,176	0,11 [0,00;0,22]
MS-F204	30	0,05	0,270	28	0,07	0,255	-0,02 [-0,16;0,12]
46 - < 65 Jahre							
MS-F202	37	0,12	0,244	25	-0,06	0,194	0,18 [0,07;0,29]
MS-F203	155	0,14	0,200	41	0,08	0,211	0,06 [-0,01;0,13]
MS-F204	74	0,10	0,192	66	0,04	0,271	0,06 [-0,02;0,14]
≥ 65 Jahre							
MS-F202	2	0,04	0,096	3	-0,02	0,144	0,06 [-0,15;0,27]
MS-F203	11	0,15	0,212	4	-0,32	0,223	0,47 [0,22;0,72]
MS-F204	8	0,15	0,098	9	-0,02	0,176	0,17 [0,04;0,30]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Alter, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 56 und Abbildung 57).

Stand: 01.02.2012

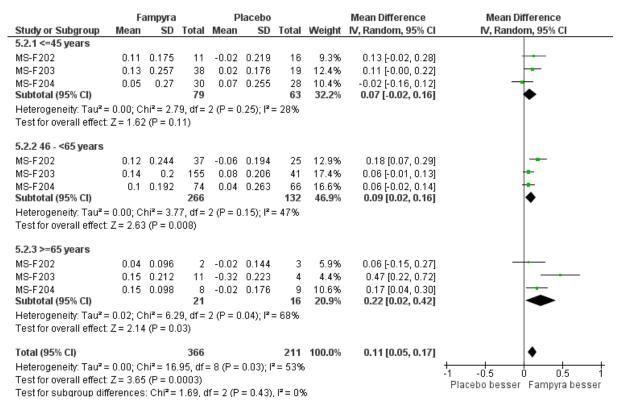


Abbildung 56: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	Fampyra		Р	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
5.2.1 <=45 years									
MS-F202	0.11	0.175	11	-0.02	0.219	16	8.2%	0.62 [-0.17, 1.41]	<del> -</del>
MS-F203	0.13	0.257	38	0.02	0.176	19	12.9%	0.46 [-0.09, 1.02]	<del>-</del>
MS-F204	0.05	0.27	30	0.07	0.255	28	14.1%	-0.08 [-0.59, 0.44]	t
Subtotal (95% CI)			79			63	35.3%	0.28 [-0.14, 0.70]	•
Heterogeneity: Tau² =				2 (P = 0)	.23); <b>I²</b> =	= 32%			
Test for overall effect:	Z=1.30	) (P = 0.	19)						
5.2.2 46 - <65 years									
MS-F202	0.12	0.244	37	-0.06	0.194	25	13.8%	0.79 [0.26, 1.32]	-
MS-F203	0.14	0.2	155	0.08	0.206	41	20.1%	0.30 [-0.05, 0.64]	•
MS-F204	0.1	0.192	74	0.04	0.263	66	20.6%	0.26 [-0.07, 0.59]	<del>.</del>
Subtotal (95% CI)			266			132	54.5%	0.39 [0.11, 0.66]	•
Heterogeneity: Tau² =				2 (P = 0	.22); l²=	= 33%			
Test for overall effect:	: Z= 2.77	' (P = 0.	006)						
5.2.3 >=65 years									
MS-F202	0.04	0.096	2	-0.02	0.144	3	1.9%	0.34 [-1.51, 2.18]	<del></del>
MS-F203	0.15	0.212	11	-0.32	0.223	4	3.1%	2.06 [0.63, 3.49]	
MS-F204	0.15	0.098	8	-0.02	0.176	9	5.3%	1.11 [0.07, 2.16]	<del>:</del>
Subtotal (95% CI)			21			16	10.2%	1.25 [0.42, 2.08]	◆
Heterogeneity: Tau² =				2(P = 0)	.33); <b>I²</b> =	= 11%			
Test for overall effect:	: Z= 2.97	' (P = 0.	003)						
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.45 [0.19, 0.71]	•
Heterogeneity: Tau² =	= 0.06; Cl	hi² = 13	.66, df=	= 8 (P =	0.09); P	²= 41%			-10 -5 0 5 10
Test for overall effect:	Z = 3.35	P = 0.	0008)	-	- 1				-10 -5 0 5 10 Placebo besser Fampyra besse
Test for subgroup dif	ferences	: Chi²=	4.35, d	f= 2 (P	= 0.11),	$l^2 = 54$	.0%		riaceno nesser rampyra nesse

Abbildung 57: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

## 4.3.1.3.2.26 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score, stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS) – RCT

Tabelle 4-72: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra			Placebo		Mittelwertdifferenz
	Total	/ Mittelwe	rt / SD	Tota	l / Mittelwe	rt / SD	[95%-KI]
EDSS 4 - 5,5							
MS-F202	11	0,0344	0,2314	7	-0,0573	0,1689	0,09 [-0,09;0,28]
MS-F203	26	0,1844	0,1642	10	0,1208	0,2153	0,06 [-0,08;0,21]
MS-F204	18	0,1186	0,2065	21	0,1176	0,2322	0,00 [-0,04;0,13]
EDSS 6							
MS-F202	17	0,144	0,2371	15	0,001	0,2397	0,14 [-0,02; 0,31]
MS-F203	96	0,1361	0,2001	23	0,0894	0,1806	0,05 [-0,04;0,13]
MS-F204	44	0,1035	0,184	44	-0,0146	0,2796	0,12 [0,02:0,22]
EDSS 6,5 - 7							
MS-F202	22	0,123	0,2125	22	-0,0668	0,1854	0,19 [0,07;0,31]
MS-F203	82	0,1172	0,233	31	-0,0282	0,2347	0,15 [0,05;0,24]
MS-F204	50	0,0673	0,236	38	0,0594	0,2395	0,01 [-0,03;0,22]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Schweregrad, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 58 und Abbildung 59).

Stand: 01.02.2012

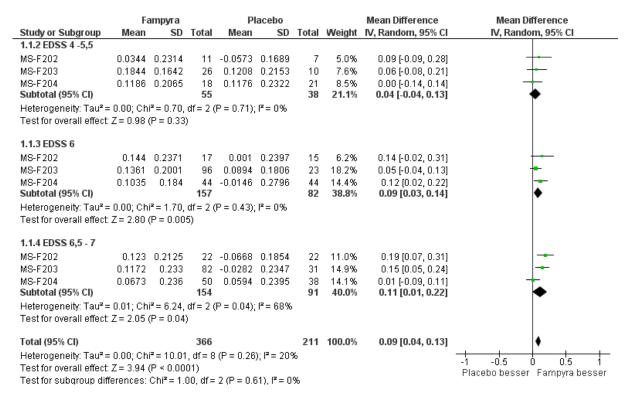


Abbildung 58: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	Fampyra Placebo		acebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference		
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
1.1.2 EDSS 4 -5,5									
MS-F202	0.0344	0.2314	11	-0.0573	0.1689	7	3.9%	0.42 [-0.54, 1.38]	+-
MS-F203	0.1844	0.1642	26	0.1208	0.2153	10	6.5%	0.35 [-0.39, 1.08]	+-
MS-F204	0.1186	0.2065	18	0.1176	0.2322	21	8.5%	0.00 [-0.63, 0.63]	+
Subtotal (95% CI)			55			38	18.9%	0.20 [-0.23, 0.63]	<b>*</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; Ch	$i^2 = 0.72$	df = 2 (	P = 0.70);	$I^2 = 0\%$				
Test for overall effect:	Z = 0.93	(P = 0.35)	)						
1.1.3 EDSS 6									
MS-F202	0.144	0.2371	17	0.001	0.2397	15	6.9%	0.58 [-0.13, 1.30]	<del>  -</del>
MS-F203	0.1361	0.2001	96	0.0894	0.1806	23	14.9%	0.24 [-0.22, 0.69]	<del> -</del> -
MS-F204	0.1035	0.184	44	-0.0146	0.2796	44	16.8%	0.49 [0.07, 0.92]	
Subtotal (95% CI)			157			82	38.5%	0.41 [0.12, 0.69]	♦
Heterogeneity: Tau <sup>z</sup> =	= 0.00; Ch	$i^2 = 0.94$	df = 2 (	P = 0.62);	$ ^2 = 0\%$				
Test for overall effect:	Z = 2.81	(P = 0.00)	5)						
1.1.4 EDSS 6,5 - 7									
MS-F202	0.123	0.2125	22	-0.0668	0.1854	22	8.6%	0.93 [0.31, 1.56]	
MS-F203	0.1172	0.233	82	-0.0282	0.2347	31	17.0%	0.62 [0.20, 1.04]	-
MS-F204	0.0673	0.236	50	0.0594	0.2395	38	16.9%	0.03 [-0.39, 0.45]	+
Subtotal (95% CI)			154			91	42.6%	0.49 [-0.01, 1.00]	<b>◆</b>
Heterogeneity: Tau <sup>z</sup> =	= 0.14; Ch	$i^2 = 6.67$	df = 2 (	P = 0.04);	$I^2 = 70\%$				
Test for overall effect:	Z=1.91	(P = 0.06)	)						
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.39 [0.19, 0.58]	•
Heterogeneity: Tau² =	= 0.01; Ch	i²= 9.21.	df = 8 (	P = 0.32):	I² = 13%			- · · · · ·	<del></del>
Test for overall effect:			,	/1					-4 -2 0 2 4
Test for subgroup dif		•		2 (P = 0.6)	(34),  2=0	%			Placebo besser Fampyra bess

Abbildung 59: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

#### 4.3.1.3.2.27 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation (DMTs)- RCT

Tabelle 4-73: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tot	Fampy tal / Mittel			Plac Total/ Mitt	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	
Ja							
MS-F202	30	0,14	0,204	28	-0,05	0,220	0,88 [0,34;1,43]
MS-F203	131	0,13	0,203	44	0,02	0,228	0,52 [0,18;0,87]
MS-F204	75	0,10	0,221	71	0,05	0,236	0,22 [-0,11;0,54]
Nein							
MS-F202	20	0,07	0,253	16	-0,04	0,171	0,49 [-0,18;1,16]
MS-F203	73	0,13	0,224	20	0,08	0,202	0,23 [-0,27;0,72]
MS-F204	37	0,07	0,191	32	0,01	0,305	0,24 [-0,24;0,71]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 60 und Abbildung 61).

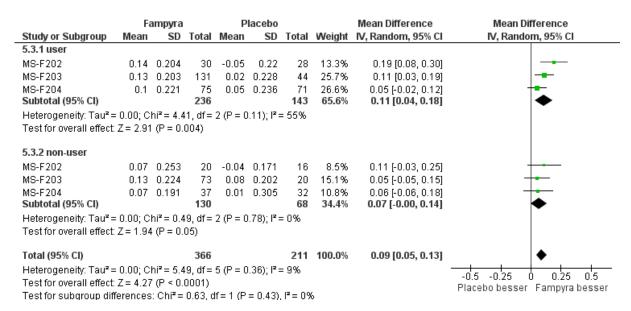


Abbildung 60: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

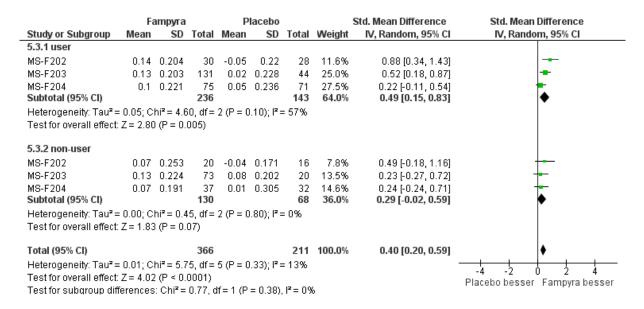


Abbildung 61: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

# 4.3.1.3.2.28 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-74: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	To	Fampy tal / Mittel				cebo telwert / SD	Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Ja							
MS-F202	15	0,16	0,223	16	-0,03	0,246	0,19 [0,02;0,36]
MS-F203	83	0,14	0,176	27	0,03	0,226	0,11 [0,02;0,20]
MS-F204	38	0,09	0,224	42	0,06	0,227	0,03 [-0,07;0,13]
Nein							
MS-F202	35	0,09	0,224	28	-0,05	0,175	0,14 [0,04:0,24]
MS-F203	121	0,13	0,231	37	0,04	0,219	0,09 [0,01;0,17]
MS-F204	74	0,09	0,206	61	0,03	0,280	0,06 [-0,02;0,14]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 62 und Abbildung 63).

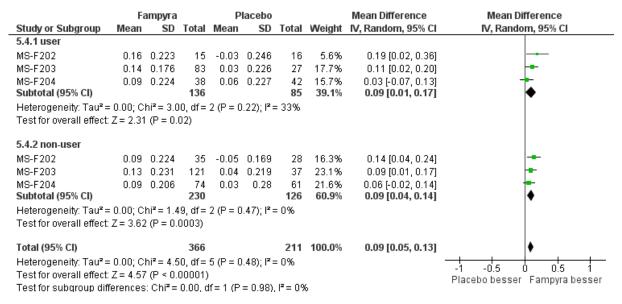


Abbildung 62: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

Fampyra			Р	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
5.4.1 user									
MS-F202	0.16	0.223	15	-0.03	0.246	16	5.9%	0.79 [0.05, 1.52]	-
MS-F203	0.14	0.176	83	0.03	0.226	27	16.2%	0.58 [0.14, 1.02]	-
MS-F204	0.09	0.224	38	0.06	0.227	42	16.3%	0.13 [-0.31, 0.57]	+
Subtotal (95% CI)			136			85	38.4%	0.44 [0.07, 0.81]	<b>◆</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.04; Cl	hi² = 3.1	0, df=	2(P = 0)	.21); l <sup>z</sup> =	35%			
Test for overall effect	: Z = 2.34	(P = 0.	02)						
5.4.2 non-user									
MS-F202	0.09	0.224	35	-0.05	0.169	28	12.1%	0.69 [0.17, 1.20]	-
MS-F203	0.13	0.231	121	0.04	0.219	37	22.7%	0.39 [0.02, 0.76]	-
MS-F204	0.09	0.206	74	0.03	0.28	61	26.8%	0.25 [-0.09, 0.59]	<b>+</b>
Subtotal (95% CI)			230			126	61.6%	0.39 [0.16, 0.61]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> :	= 0.00; Cl	$hi^2 = 1.9$	97, df=	2(P = 0)	.37); <b>i</b> ² =	= 0%			
Test for overall effect	Z = 3.35	(P = 0.	0008)						
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.40 [0.22, 0.58]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	— <u> </u>								
Test for overall effect			•	•					-4 -2 U Z 4
Test for subgroup dif		•		lf=1 (P	= 0.80).	$J^2 = 0.9$	6		Placebo besser Fampyra bess

Abbildung 63: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.29 Veränderung der Muskelkraft – LEMMT *Score*, stratifiziert nach dem *Responder*-Status – RCT

Tabelle 4-75: "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*", stratifiziert nach dem *Responder*-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie			Fam	pyra		Placebo		Mittelwert-		
		<i>Responde</i> / Mittelwe			on- <i>Respon</i> / Mittelwe		Total / Mittelwert / SD			differenz [95%-KI] ( <i>Responder</i> vs. Placebo)
MS-F202	18	0,12	0,214	32	0,11	0,233	44	-0,04	0,201	0,16 [0,04;0,28]
MS-F203	73	0,18	0,189	131	0,11	0,218	64	0,04	0,220	0,14 [0,07;0,21]
MS-F204	49	0,14	0,200	63	0,05	0,214	103	0,04	0,259	0,10 [0,02;0,18]

KI=Konfidenzintervall SD: Standardabweichung;

Der Unterschied zwischen den *Respondern* und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 64 und Abbildung 65).

	Re	sponde	г	P	lacebo			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
MS-F202	0.12	0.214	18	-0.04	0.201	44	16.3%	0.16 [0.04, 0.28]	-
MS-F203	0.18	0.189	73	0.04	0.22	64	45.3%	0.14 [0.07, 0.21]	-
MS-F204	0.14	0.2	49	0.04	0.259	103	38.4%	0.10 [0.02, 0.18]	-
Total (95% CI)			140			211	100.0%	0.13 [0.08, 0.17]	<b>♦</b>
Heterogeneity: Tau² = Test for overall effect:					l.62); <b>I</b> ² =	= 0%			-1 -0.5 0 0.5 1 Placebo besser Responder besser

Abbildung 64: Meta-Analyse für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" aus RCT; *Responder* versus Placebo.

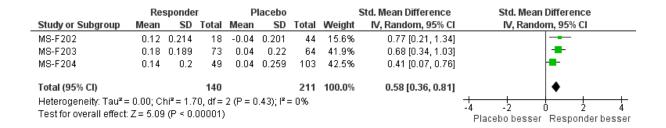


Abbildung 65: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-*Score*" aus RCT; *Responde*r versus Placebo.

#### 4.3.1.3.2.30 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-76: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Total	Fampyr   / Mittelw		Tota	Placeb al / Mittely	-	Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Männlich							
MS-F202	14	4,29	1,147	19	4,03	0,803	0,26 [-0,44;0,96]
MS-F203	60	4,47	1,077	28	4,47	0,989	0,00 [-0,46;0,46]
MS-F204	27	4,34	0,941	39	4,12	0,996	0,22 [-0,25;0,69]
Weiblich							
MS-F202	36	4,37	1,080	25	4,39	0,823	-0,02 [-0,50;0,46]
MS-F203	144	4,59	1,014	36	4,36	0,913	0,23 [-0,11;0,57]
MS-F204	85	4,41	1,082	64	4,34	0,984	0,07 [-0,26;0,40]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 66 und Abbildung 67).

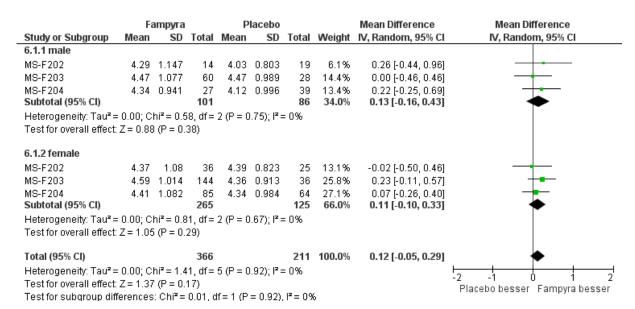


Abbildung 66: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

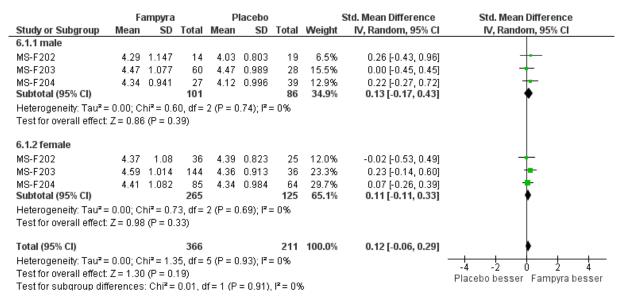


Abbildung 67: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo.

#### 4.3.1.3.2.31 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-77: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tota	Fampy l / Mittel	ra wert / SD	То	Placebo tal / Mittelw		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
≤ 45 Jahre							
MS-F202	11	4,55	0,732	16	4,39	0,899	0,16 [-0,45;0,77]
MS-F203	38	4,53	0,957	19	4,37	0,879	0,16 [-0,34;0,66]
MS-F204	30	4,14	1,129	28	4,59	0,946	-0,45 [-0,98;0,08]
46 - < 65 Jahre							
MS-F202	37	4,30	1,184	25	4,14	0,801	0,16 [-0,33;0,65]
MS-F203	155	4,51	1,041	41	4,43	1,007	0,08 [-0,27;0,43]
MS-F204	74	4,45	1,006	66	4,13	0,946	0,32 [0,00;0,64]
≥ 65 Jahre							
MS-F202	2	4,13	1,237	3	4,17	0,764	-0,04 [-1,96;1,88]
MS-F203	11	5,25	0,981	4	4,44	0,657	0,50 [-0,56;1,56]
MS-F204	8	4,84	0,990	9	4,14	1,288	0,74 [-0,31;1,79]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Alter, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 68 und Abbildung 69).

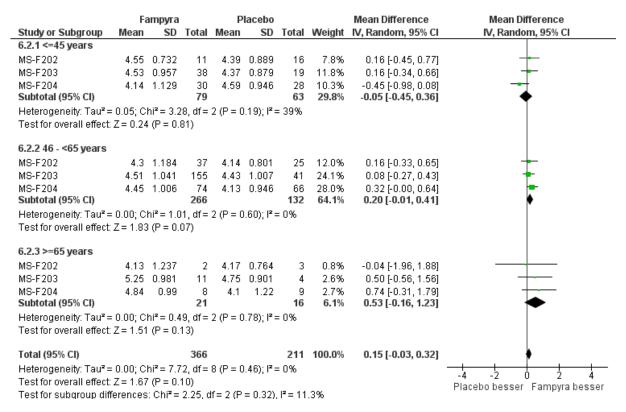


Abbildung 68: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

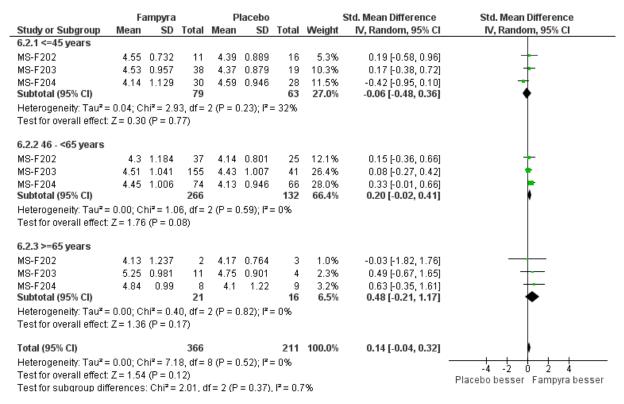


Abbildung 69: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.32 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS)– RCT

Tabelle 4-78: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra			Placebo		Mittelwertdifferenz
	Tot	tal / Mittelwe	rt / SD	To	tal/ Mittelwe	ert / SD	[95%-KI]
EDSS 4 - 5,5							
MS-F202	11	4,5682	1,3421	7	3,8929	0,8997	0,68 [-0,36;1,71]
MS-F203	26	4,8045	1,0231	10	4,4333	0,6959	0,37 [-0,21;0,95]
MS-F204	18	4,7361	1,2381	21	4,5357	0,8227	0,20 [-0,47;0,87]
EDSS 6							
MS-F202	17	3,9265	0,8873	15	4,1167	0,761	-0,19 [-0,76:0,38]
MS-F203	96	4,5469	0,9943	23	4,3587	0,8589	0,19 [-0,22;0,59]
MS-F204	44	4,4167	0,9034	44	4,2235	1,0139	0,19 [-0,21;0,59]
EDSS 6,5 - 7							
MS-F202	22	4,5568	1,0435	22	4,4205	0,8323	0,14 [-0,44;0,71]
MS-F203	82	4,4766	1,0756	31	4,4436	1,0815	0,03 [-0,41;0,48]
MS-F204	50	4,25	1,0797	38	4,1447	1,0392	0,11 [-0,34;0,55]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Schweregrad, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 70).

Stand: 01.02.2012

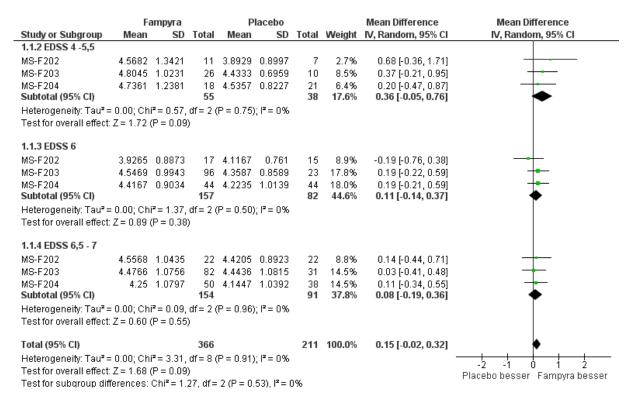


Abbildung 70: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

	Fa	атруга		P	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
1.1.2 EDSS 4 -5,5									
MS-F202	4.5682	1.3421	11	3.8929	0.8997	7	3.3%	0.54 [-0.43, 1.51]	<del>                                     </del>
MS-F203	4.8045	1.0231	26	4.4333	0.6959	10	5.7%	0.38 [-0.35, 1.12]	+-
MS-F204	4.7361	1.2381	18	4.5357	0.8227	21	7.8%		<del></del>
Subtotal (95% CI)			55			38	16.8%	0.32 [-0.11, 0.75]	•
Heterogeneity: Tau² =	: 0.00; Ch	i²= 0.39,	df = 2 (	P = 0.82	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 1.48	(P = 0.14)	)						
1.1.3 EDSS 6									
MS-F202	3.9265	0.8873	17	4.1167	0.761	15	6.4%	-0.22 [-0.92, 0.47]	<del></del>
MS-F203	4.5469	0.9943	96	4.3587	0.8589	23	14.9%	0.19 [-0.26, 0.65]	<del> -</del>
MS-F204	4.4167	0.9034	44	4.2235	1.0139	44	17.6%	0.20 [-0.22, 0.62]	<del> </del> -
Subtotal (95% CI)			157			82	38.9%	0.13 [-0.15, 0.41]	<b>*</b>
Heterogeneity: Tau² =	0.00; Ch	$i^2 = 1.17$ ,	df = 2 (	P = 0.56)	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 0.89	(P = 0.38)	)						
1.1.4 EDSS 6,5 - 7									
MS-F202	4.5568	1.0435	22	4.4205	0.8923	22	8.8%	0.14 [-0.45, 0.73]	<del>-</del>
MS-F203	4.4766	1.0756	82	4.4436	1.0815	31	18.1%	0.03 [-0.38, 0.44]	+
MS-F204	4.25	1.0797	50	4.1447	1.0392	38	17.4%	0.10 [-0.32, 0.52]	+
Subtotal (95% CI)			154			91	44.3%	0.08 [-0.19, 0.34]	•
Heterogeneity: Tau² =	0.00; Ch	$i^2 = 0.10$ ,	df = 2 (	P = 0.95)	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 0.58	(P = 0.56)	)						
Total (95% CI)			366			211	100.0%	0.14 [-0.04, 0.31]	•
Heterogeneity: Tau <sup>z</sup> =	0.00; Ch	i² = 2.57,	df = 8 (	P = 0.96)	; I² = 0%				-2 -1 1 1 2
Test for overall effect:	Z = 1.55	(P = 0.12)	) .	•	-				-2 -1 U 1 2 Placebo besser Fampyra besser
Test for subgroup diff	erences:	$Chi^2 = 0.9$	92, df=	2 (P = 0.	63), I² = 0	0%			i iaceno nessei - Failipyla nessel

Abbildung 71: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.33 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation (DMTs) – RCT

Tabelle 4-79: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	То	Fampy tal/ Mittely			Pla Total / Mit	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	
Ja							
MS-F202	30	4,20	0,964	28	4,27	0,819	-0,07 [-0,53;0,39]
MS-F203	131	4,53	0,956	44	4,34	0,973	0,19 [-0,14;0,52]
MS-F204	75	4,40	1,090	71	4,25	1,047	0,15 [-0,20;0,50]
Nein							
MS-F202	20	4,56	1,246	16	4,17	0,860	0,39 [-0,30;1,08]
MS-F203	73	4,58	1,160	20	4,58	0,866	0,00 [-0,46;0,46]
MS-F204	37	4,39	0,966	32	4,27	0,864	0,12 [-0,31;0,55]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach krankheitsmodifizierender Medikation, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 72 und Abbildung 73).

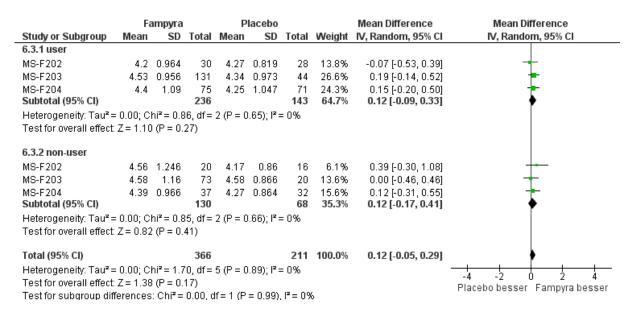


Abbildung 72: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

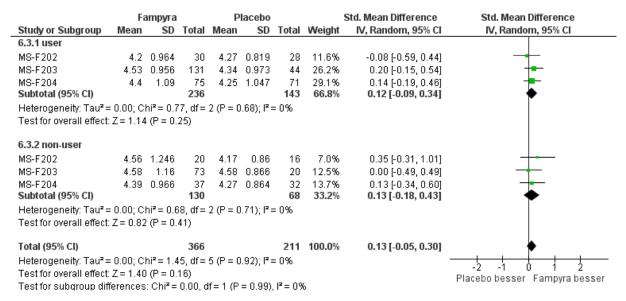


Abbildung 73: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

## 4.3.1.3.2.34 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-80: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	То	Fampy stal/ Mittely				cebo telwert / SD	Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Ja							
MS-F202	15	4,37	1,047	16	4,06	0,897	0,31 [-0,38;1,00]
MS-F203	83	4,54	0,936	27	4,32	0,903	0,22 [-0,18;0,62]
MS-F204	38	4,33	1,030	42	4,50	1,056	-0,17 [-0,63;0,29]
Nein							
MS-F202	35	4,34	1,120	28	4,33	0,782	0,01 [-0,46;0,48]
MS-F203	121	4,56	1,096	37	4,48	0,974	0,08 [-0,29;0,45]
MS-F204	74	4,43	1,059	61	4,09	0,906	0,34 [0,01;0,67]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 74 und Abbildung 75).

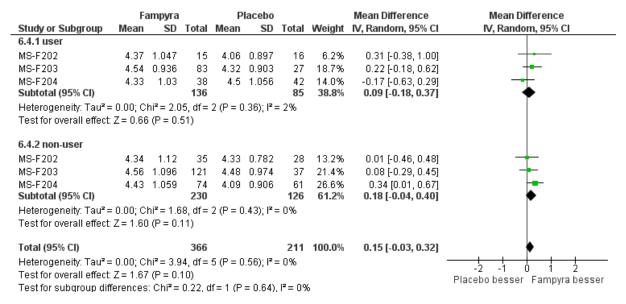


Abbildung 74: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

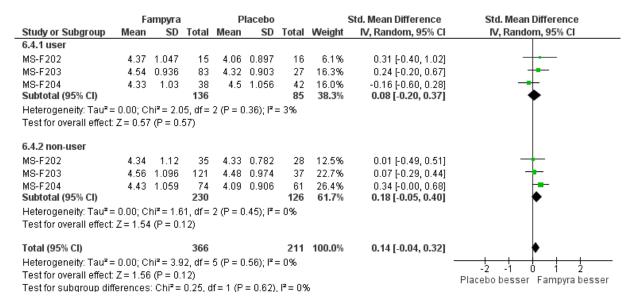


Abbildung 75: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo.

### 4.3.1.3.2.35 Subject Global Impression (SGI), stratifiziert nach dem Responder-Status – RCT

Tabelle 4-81: "Subject Global Impression (SGI)", stratifiziert nach dem *Responder*-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie			Fam	pyra		Placebo		Mittelwert-		
		<i>Responde</i> / Mittelwe			on- <i>Respon</i> / Mittelwe		Total	/ Mittelwe	differenz [95%-KI] (Responder vs. Placebo)	
MS-F202	18	4,76	1,086	32	4,11	1,032	44	4,23	0,825	0,53 [- 0,03;1,09]
MS-F203	73	4,89	0,914	131	4,36	1,048	64	4,41	0,941	0,48 [0,17;0,79]
MS-F204	49	4,72	1,006	63	4,14	1,013	103	4,26	0,989	0,46 [0,12;0,80]

KI=Konfidenzintervall SD: Standardabweichung;

Der Unterschied zwischen den *Respondern* und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 76 und Abbildung 77).

	Re	sponde	г	Р	lacebo			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
MS-F202	4.76	1.086	18	4.23	0.825	44	14.5%	0.53 [-0.03, 1.09]	-
MS-F203	4.89	0.914	73	4.41	0.941	64	46.5%	0.48 [0.17, 0.79]	<del></del>
MS-F204	4.72	1.006	49	4.26	0.989	103	39.0%	0.46 [0.12, 0.80]	-
Total (95% CI)			140			211	100.0%	0.48 [0.27, 0.69]	•
Heterogeneity: Tau² = Test for overall effect:		-2 -1 0 1 2 Placebo besser Responder besser							

Abbildung 76: Meta-Analyse für "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT; Responder versus Placebo.

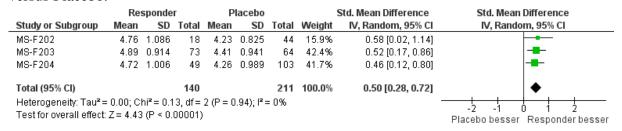


Abbildung 77: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenz) für "Subject Global Impression (SGI)" aus RCT; Responder versus Placebo.

Stand: 01.02.2012

4.3.1.3.2.36 Clinician Global Impression (CGI), stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-82: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyr	a		Placeb	0	Mittelwertdifferenz
	Total	/ Mittelw	ert / SD	Tota	ıl / Mittely	wert / SD	[95%-KI]
Männlich							
MS-F202	14	3,71	1,139	19	3,84	0,813	-0,13 [-0,83;0,57]
MS-F203	57	3,56	0,846	28	3,79	0,876	-0,23 [-0,62;0,16]
MS-F204	25	3,72	0,737	38	3,92	0,428	-0,20 [-0,52;0,12]
Weiblich							
MS-F202	36	3,64	0,899	25	3,80	0,816	-0,16 [-0,59;0,27]
MS-F203	137	3,58	0,829	34	3,74	0,710	-0,16 [-0,44;0,12]
MS-F204	79	3,44	0,813	60	3,77	0,533	-0,33 [-0,56;-0,10]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 78 und Abbildung 79).

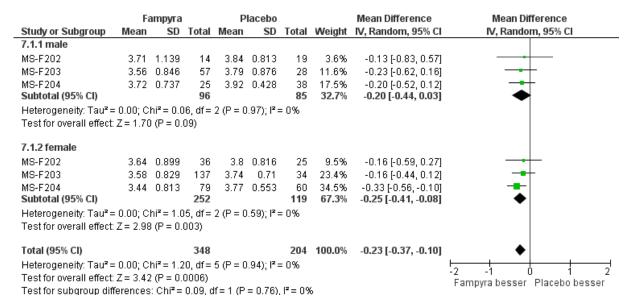


Abbildung 78: Meta-Analyse für "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo

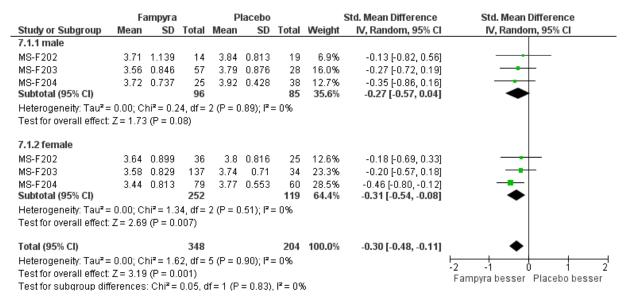


Abbildung 79: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach dem Geschlecht aus RCT; Fampyra versus Placebo

#### 4.3.1.3.2.37 Clinician Global Impression (CGI), stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-83: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tota	Fampy l / Mittel	ra wert / SD	To	Placeb tal / Mittelv		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
≤ 45 Jahre							
MS-F202	11	3,73	1,009	16	3,88	0,885	-0,15 [-0,89;0,59]
MS-F203	38	3,58	0,919	19	3,88	0,600	-0,30 [-0,70;0,10]
MS-F204	29	3,45	0,783	27	3,74	0,447	-0,29 [-0,62;0,04]
46 - < 65 Jahre							
MS-F202	37	3,62	0,982	25	3,84	0,746	-0,22 [-0,65;0,21]
MS-F203	147	3,57	0,828	41	3,63	0,829	-0,06 [-0,35;0,23]
MS-F204	68	3,56	0,817	63	3,86	0,535	-0,30 [-0,53;-0,07]
≥ 65 Jahre							
MS-F202	2	4,00	0,00	3	3,33	1,155	Nicht berechenbar
MS-F203	9	3,56	0,527	4	4,50	0,577	-0,94 [-1,60;-0,28]
MS-F204	7	3,29	0,756	8	3,88	0,354	-0,59 [-1,20;0,02]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Alter, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 80 und Abbildung 81).

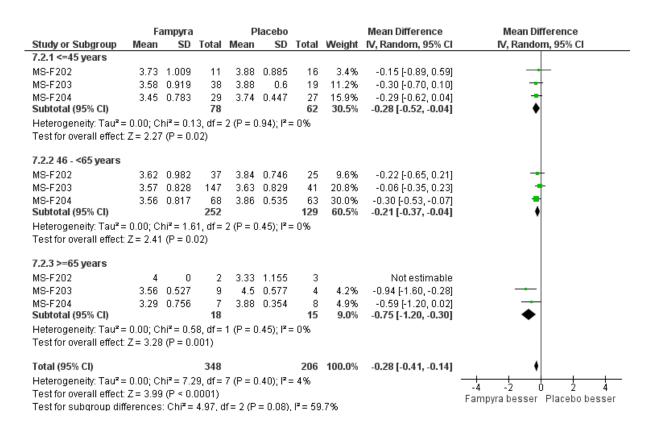


Abbildung 80: Meta-Analyse für "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo

	Fa	атруга		Р	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean			Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
7.2.1 <=45 years									
MS-F202	3.73	1.009	11	3.88	0.885	16	6.0%	-0.16 [-0.92, 0.61]	+
MS-F203	3.58	0.919	38	3.88	0.6	19	11.2%	-0.36 [-0.91, 0.20]	+
MS-F204	3.45	0.783	29	3.74	0.447	27	12.2%	-0.44 [-0.98, 0.09]	<del>- </del>
Subtotal (95% CI)			78			62	29.5%	-0.35 [-0.70, -0.01]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; C	$hi^2 = 0.3$	37, df=	2(P = 0)	.83); l <b>²</b> :	= 0%			
Test for overall effect	Z = 2.02	P = 0.	04)						
7.2.2 46 - <65 years									
MS-F202	3.62	0.982	37	3.84	0.746	25	13.2%	-0.24 [-0.75, 0.27]	+
MS-F203	3.57	0.828	147	3.63	0.829	41	26.3%	-0.07 [-0.42, 0.27]	•
MS-F204	3.56	0.817	68	3.86	0.535	63	26.2%	-0.43 [-0.78, -0.08]	•
Subtotal (95% CI)			252			129	65.6%	-0.25 [-0.47, -0.03]	•
Heterogeneity: Tau2 =	= 0.00; C	$hi^2 = 2.0$	3, df=	2(P = 0)	.36); l² :	= 2%			
Test for overall effect	Z = 2.19	P = 0.	03)						
7.2.3 >=65 years									
MS-F202	4	0	2	3.33	1.155	3		Not estimable	
MS-F203	3.56	0.527	9	4.5	0.577	4	1.9%	-1.62 [-3.01, -0.22]	
MS-F204	3.29	0.756	7	3.88	0.354	8	3.0%	-0.96 [-2.06, 0.13]	<del> </del>
Subtotal (95% CI)			18			15	4.9%	-1.21 [-2.07, -0.35]	<b>◆</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; C	$hi^2 = 0.6$	52, df=	1 (P = 0)	.47); l² :	= 0%			
Test for overall effect	Z = 2.77	' (P = 0.	006)						
Total (95% CI)			348			206	100.0%	-0.33 [-0.52, -0.13]	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.01; C	$hi^2 = 7.5$	0, df=	7 (P = 0)	.38); <b>I²</b> :	- 7%			-10 -5 0 5 10
Test for overall effect	Z = 3.33	P = 0	0009)	•					-10 -5 0 5 10 Fampyra besser Placebo bess
Test for subgroup dif	ferences	: Chi²=	4.57, d	lf = 2 (P	= 0.10)	. I² = 56	.3%		rampyla besser i riacebo bess

Abbildung 81: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach dem Alter aus RCT; Fampyra versus Placebo

### 4.3.1.3.2.38 Clinician Global Impression (CGI), stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS) – RCT

Tabelle 4-84: "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Fampyra	ı		Placebo		Mittelwertdifferenz
	Tot	tal / Mittelwe	ert / SD	To	tal / Mittelw	ert / SD	[95%-KI]
EDSS 4 - 5,5							
MS-F202	11	3,6364	1,206	7	4,1429	0,6901	-0,51 [-1,38;0,37]
MS-F203	25	3,52	0,8226	9	3,6667	0,5	-0,15 [-0,61;0,31]
MS-F204	16	3,25	0,6831	21	3,8571	0,4781	-0,61 [-1,00;-0,21]
EDSS 6							
MS-F202	17	3,7647	0,7524	15	3,9333	0,7988	-0,17 [-0,71;0,37]
MS-F203	93	3,5591	0,8401	22	3,8182	0,8528	-0,26 [-0,65;0,14]
MS-F204	42	3,5238	0,7726	41	3,8293	0,5433	-0,31 [-0,59;0,02]
EDSS 6,5 - 7							
MS-F202	22	3,5909	1,0075	22	3,6364	0,8477	-0,05 [-0,60; 0,50]
MS-F203	76	3,6053	0,8339	31	3,7419	0,8152	-0,14 [-0,48;0,21]
MS-F204	46	3,587	0,8583	36	3,8056	0,4672	-0,22 [-0,51;0,07]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach dem Schweregrad, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 82 und Abbildung 83).

Stand: 01.02.2012

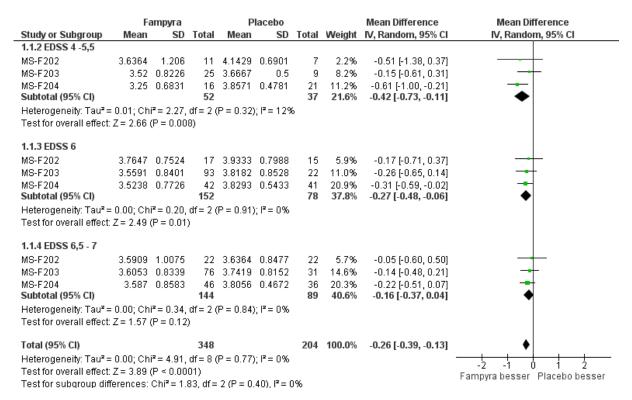


Abbildung 82: Meta-Analyse für "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo

	Fampyra		Р	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
1.1.2 EDSS 4 -5,5									
MS-F202	3.6364	1.206	11	4.1429	0.6901	7	3.5%	-0.46 [-1.43, 0.50]	<del></del>
MS-F203	3.52	0.8226	25	3.6667	0.5	9	5.6%	-0.19 [-0.95, 0.57]	<del></del>
MS-F204	3.25	0.6831		3.8571	0.4781	21	6.7%	-1.03 [-1.73, -0.34]	<del></del>
Subtotal (95% CI)			52			37	15.9%	-0.60 [-1.13, -0.07]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.06; Ch	i <sup>2</sup> = 2.67,	df = 2 (	P = 0.26)	; I² = 25%	6			
Test for overall effect:	Z = 2.20	(P = 0.03)	)						
1.1.3 EDSS 6									
MS-F202	3.7647	0.7524	17	3.9333	0.7988	15	6.7%	-0.21 [-0.91, 0.48]	<del></del>
MS-F203	3.5591	0.8401	93	3.8182	0.8528	22	15.0%	-0.31 [-0.77, 0.16]	<del></del>
MS-F204	3.5238	0.7726	42	3.8293	0.5433	41	17.2%	-0.45 [-0.89, -0.02]	
Subtotal (95% CI)			152			78	39.0%	-0.35 [-0.64, -0.06]	<b>◆</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; Ch	$i^2 = 0.40$ ,	df = 2 (	P = 0.82	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 2.40	(P = 0.02)	)						
1.1.4 EDSS 6,5 - 7									
MS-F202	3.5909	1.0075	22	3.6364	0.8477	22	9.4%	-0.05 [-0.64, 0.54]	<del></del>
MS-F203	3.6053	0.8339	76	3.7419	0.8152	31	18.7%	-0.16 [-0.58, 0.25]	<del></del>
MS-F204	3.587	0.8583	46	3.8056	0.4672	36	17.0%	-0.30 [-0.74, 0.14]	<del></del>
Subtotal (95% CI)			144			89	45.1%	-0.19 [-0.46, 0.08]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; Ch	$i^2 = 0.49$ ,	df = 2 (	P = 0.78)	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 1.40	(P = 0.16)	)						
Total (95% CI)			348			204	100.0%	-0.32 [-0.50, -0.14]	•
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	= 0.00; Ch	i² = 6.03,	df = 8 (	P = 0.64)	; I² = 0%				
Test for overall effect:	Z = 3.48	(P = 0.00	05) Ì		•				-2 -1 0 1 2 Fampyra besser Placebo besser
Test for subgroup dif		•		2 (P = 0.	38), I² = 0	0%			rampyra pesser i riacepo pesser

Abbildung 83: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach dem Schweregrad aus RCT; Fampyra versus Placebo

### 4.3.1.3.2.39 Clinician Global Impression (CGI), stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikation (DMTs) – RCT

Tabelle 4-85: "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra Total / Mittelwert / SD			Placebo Total / Mittelwert / SD			Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Ja							
MS-F202	30	3,67	1,0128	28	3,86	0,756	-0,19 [-0,66;0,28]
MS-F203	126	3,59	0,803	44	3,81	0,707	-0,22 [-0,47;0,03]
MS-F204	70	3,57	0,791	68	3,81	0,496	-0,24 [-0,46:-0,02]
Nein							
MS-F202	20	3,65	0,875	16	3,75	0,931	-0,10 [-0,70;0,50]
MS-F203	68	3,54	0,888	20	3,65	0,933	-0,11 [-0,57;0,35]
MS-F204	34	3,38	0,817	30	3,87	0,507	-0,49 [-0,82;-0,16]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikation, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 84 und Abbildung 85).

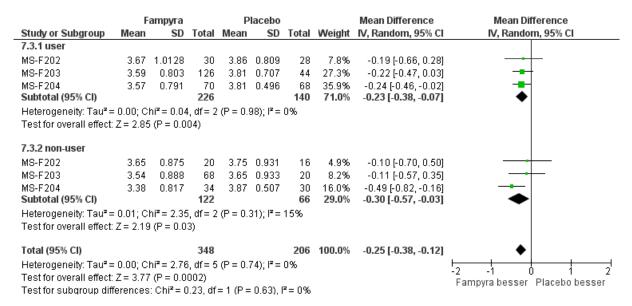


Abbildung 84: Meta-Analyse für "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo

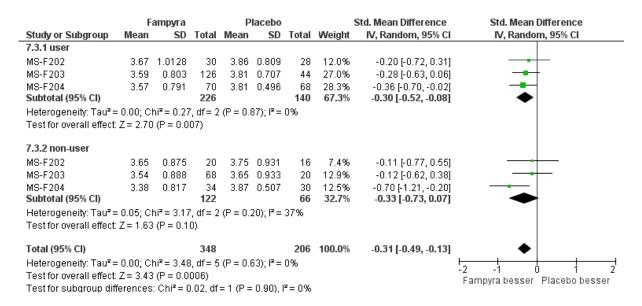


Abbildung 85: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo

### 4.3.1.3.2.40 Clinician Global Impression (CGI), nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-86: "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fampyra Total / Mittelwert / SD			Placebo Total / Mittelwert / SD			Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Ja							
MS-F202	15	3,67	1,113	16	3,81	0,834	-0,14 [-0,84;0,56]
MS-F203	81	3,64	0,811	26	3,85	0,675	-0,21 [-0,52;0,10]
MS-F204	34	3,85	0,744	42	3,74	0,544	0,11 [-0,19;0,41]
Nein							
MS-F202	35	3,66	0,906	28	3,82	0,219	-0,16 [-0,47;0,15]
MS-F203	113	3,52	0,846	36	3,69	0,856	-0,17 [-0,49;0,15]
MS-F204	70	3,34	0,778	56	3,89	0,454	-0,55 [-0,77;0,33]

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 86 und Abbildung 87).

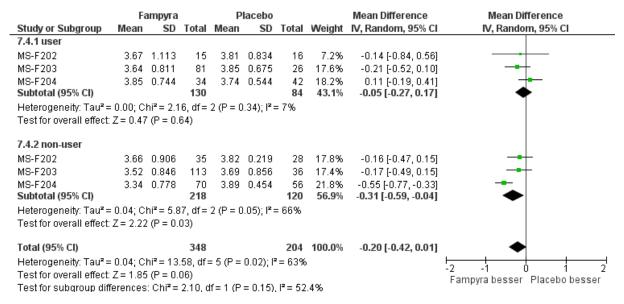


Abbildung 86: Meta-Analyse für "Clinician Global Impression (CGI)", nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika; RCT; Fampyra versus Placebo

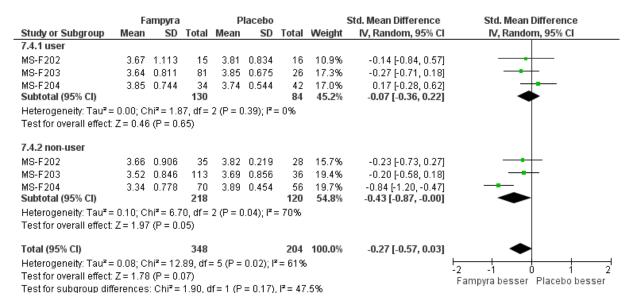


Abbildung 87: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "*Clinician Global Impression* (CGI)", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika aus RCT; Fampyra versus Placebo

# 4.3.1.3.2.41 Clinician Global Impression (CGI), nach dem Responder-Status – RCT

Tabelle 4-87: "Clinician Global Impression (CGI)", stratifiziert nach dem Responder-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie			Fam	pyra		Placebo	Mittelwert-			
		<i>Responde</i> / Mittelwe			n- <i>Respon</i> / Mittelwe		Total / Mittelwert / SD			differenz [95%-KI] (Responder vs. Placebo)
MS-F202	18	3,44	0,922	32	3,78	0,975	44	3,82	0,815	-0.38 [- 0.87;0.11]
MS-F203	72	3,31	0,866	122	3,73	0,772	62	3,76	0,783	-0.45 [- 0,73;-0,17]
MS-F204	47	3,32	0,837	57	3,67	0,740	98	3,83	0,498	-0,51 [- 0,77;-0,25]

KI=Konfidenzintervall SD: Standardabweichung;

Der Unterschied zwischen den *Respondern* und Placebo wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 88 und Abbildung 89).

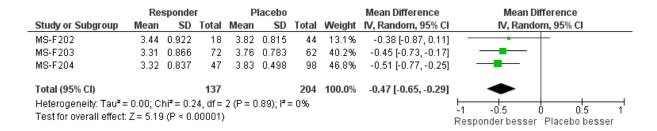


Abbildung 88: Meta-Analyse für "Clinician Global Impression (CGI)" aus RCT; Responder versus Placebo

	Re	sponde	Г	P	lacebo			Std. Mean Difference	Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
MS-F202	3.44	0.922	18	3.82	0.815	44	16.9%	-0.44 [-1.00, 0.11]	
MS-F203	3.31	0.866	72	3.76	0.783	62	43.3%	-0.54 [-0.89, -0.19]	<del></del>
MS-F204	3.32	0.837	47	3.83	0.498	98	39.9%	-0.81 [-1.17, -0.45]	<del></del>
Total (95% CI)			137			204	100.0%	-0.63 [-0.86, -0.40]	•
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$ ; $Chi^2 = 1.64$ , $df = 2$ ( $P = 0.44$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 5.43$ ( $P < 0.00001$ )									-1 -0.5 0 0.5 1 Responder besser Placebo besser

Abbildung 89: Meta-Analyse (standardisierte Mittelwertdifferenzen) für "Clinician Global Impression (CGI)" aus RCT; Responder versus Placebo

# 4.3.1.3.2.42 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht – RCT

Tabelle 4-88: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Männlich				
MS-F202				
Fampyra Placebo	14 19	12 (85,7) 14 (73,7)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		2,14 [0,35;13,12]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	60 28	47 (78,3) 19 (67,9)	3 (5,0) 0 (0,0)	2 (3,3) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,71 [0,63;4,67]	3,47 [0,17;69,48]	2,44 [0,11;52,43]
MS-F204				
Fampyra Placebo	27 40	20 (74,1) 26 (65,0)	0 (0,0) 1 (2,5)	0 (0,0) 2 (5,0)
OR [95%-KI]		1,54 [0,52;4,52]	0,48 [0,02;12,19]	0,28 [0,01;6,07]
Weiblich				
MS-F202				
Fampyra Placebo	36 25	32 (88,9) 21 (84,0)	0 (0,0) 1 (4,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,52 [0,34;6,77]	0,22 [0,01;5,72]	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	147 36	126 (85,7) 33 (91,7)	10 (6,8) 0 (0,0)	5 (3,4) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,55 [0,15;1,94]	5,57 [0,32;97,38]	2,82 [0,15;52,13]
MS-F204				
Fampyra Placebo	85 64	77 (90,6) 41 (64,0)	5 (5,9) 2 (3,1)	2 (2,3) 2 (3,1)
OR [95%-KI]	11	5,40 [0,41;7,49]	1,94 [0,40;6,96]	0,75 [0,22;5,88]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach dem Geschlecht, wurde mittels Meta-Analyse untersucht. (Abbildung 90, Abbildung 91 und Abbildung 92).

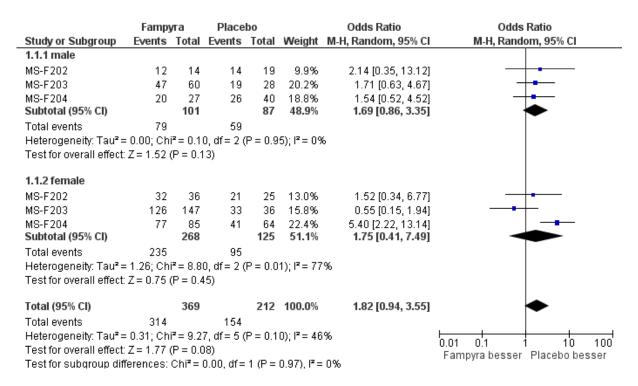


Abbildung 90: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Geschlecht; Fampyra versus Placebo

	Fampyra Placebo			Odds Ratio	Odds Ratio		
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
2.1.1 male							
MS-F202	0	14	0	19		Not estimable	
MS-F203	3	60	0	28	14.2%	3.47 [0.17, 69.48]	<del></del>
MS-F204	0	27	1	40	12.2%	0.48 [0.02, 12.19]	<del></del>
Subtotal (95% CI)		101		87	26.5%	1.39 [0.15, 12.54]	
Total events	3		1				
Heterogeneity: Tau² =	0.00; Ch	i <b>=</b> 0.7	8, df = 1 (	P = 0.3	8); I² = 09	6	
Test for overall effect:	Z= 0.29	(P = 0.7)	77)				
2.1.2 female							
MS-F202	0	36	1	25	12.2%	0.22 [0.01, 5.72]	<del></del>
MS-F203	10	147	0	36	15.6%	5.57 [0.32, 97.38]	<del></del>
MS-F204	5	85	2	64	45.7%	1.94 [0.36, 10.32]	<del>-  </del>
Subtotal (95% CI)		268		125	73.5%	1.67 [0.40, 6.96]	<b>*</b>
Total events	15		3				
Heterogeneity: Tau² =	0.18; Ch	i <sup>z</sup> = 2.2	1, df = 2 (	P = 0.3	3); $I^2 = 10$	1%	
Test for overall effect:	Z = 0.70	(P = 0.4)	18)				
Total (95% CI)		369		212	100.0%	1.61 [0.52, 4.99]	•
Total events	18		4				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.00; Ch	i² = 3.0	2, df = 4 (	P = 0.5	6); $I^2 = 09$	6	
Test for overall effect:							0.005 0.1 1 10 200
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.02, df = 1 (P = 0.89), i <sup>2</sup> = 0%  Fampyra besser Placebo besser							

Abbildung 91: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Geschlecht; Fampyra versus Placebo

Stand: 01.02.2012

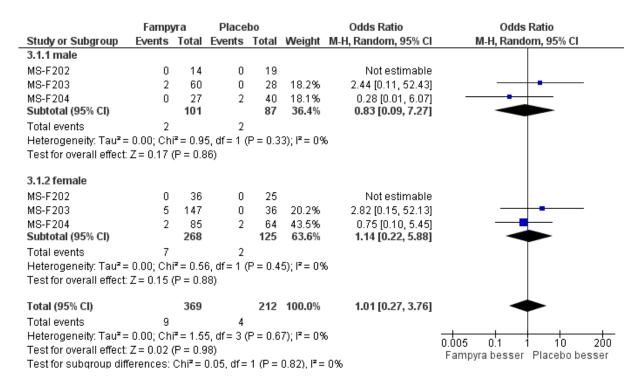


Abbildung 92: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Geschlecht; Fampyra versus Placebo

# 4.3.1.3.2.43 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter – RCT

Tabelle 4-89: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
≤ 45 Jahre				
MS-F202				
Fampyra Placebo	11 16	9 (81,8) 14 (87,5)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,64 [0,08;5,42]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	39 19	34 (87,2) 11 (57,9)	2 (5,1) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		4,95 [1,34;18,29]	2,60 [0,12;56,87]	Nicht berechenbar
MS-F204				
Fampyra Placebo	30 28	26 (86,6) 19 (67,9)	3 (10,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		3,08 [0,82;11,50]	7,25 [0,36;147,05]	Nicht berechenbar
46 - < 65 Jahre				
MS-F202				
Fampyra Placebo	37 25	34 (91,9) 20 (80,0)	0 (0,0) 1 (4,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,46 [0,14;1,52]]	0,22 [0,01;5,57]	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	157 41	129 (82,2) 37 (90,2)	11 (7,0) 0 (0,0)	6 (4) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,50 [0,16;1,51]	6,52 [0,38;112,90]	3,56 [0,20;64,52]
MS-F204				
Fampyra Placebo	74 67	65 (87,8) 42 (62,7)	1 (1,4) 2 (3,0)	2 (2,7) 3 (4,5)
OR [95%-KI]		4,30 [1,83;10,11]	0,45 [0,04;5,02]	0,59 [0,10;3,66]
≥ 65 Jahre				
MS-F202				
Fampyra Placebo	2 3	1 (50,0) 1 (33,3)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		2,00 [0,05;78,25]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	11 4	10 (90,3) 4 (100,0)	0 (0,0) 0 (0,0)	1 (9,1) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,78 [0,03:22,98]	Nicht berechenbar	1,29 [0,04;37;98]

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	
MS-F204 Fampyra Placebo OR [95%-KI]	8 9	6 (75,0) 6 (66,6) 1,50 [0,18;12,46]	1 (12,5) 1 (11,1) 1,14 [0,06;21,87]	0 (0,0) 1 (11,1) 0,33 [0,01;9,40]	

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach dem Alter, wurde mittels Meta-Analyse untersucht. (Abbildung 93, Abbildung 94 und Abbildung 95).

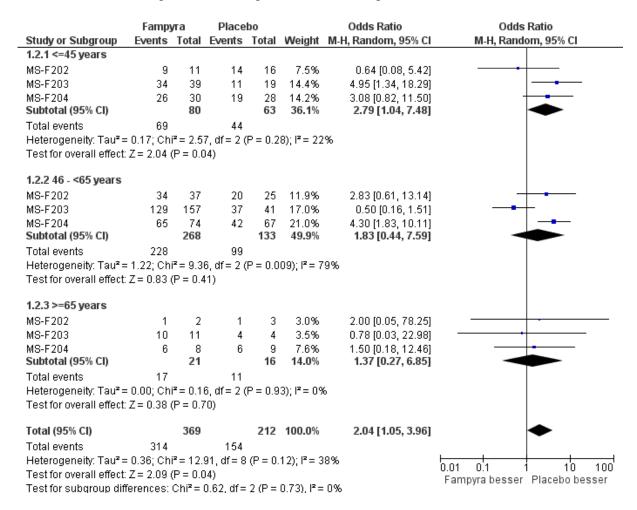


Abbildung 93: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT stratifiziert nach dem Alter; Fampyra versus Placebo

Stand: 01.02.2012

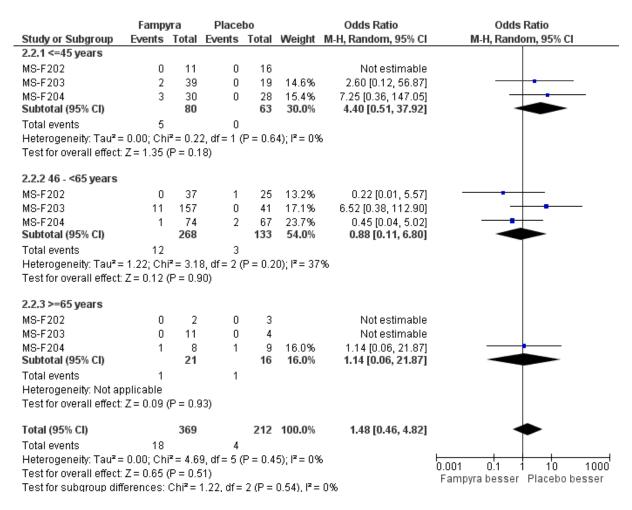


Abbildung 94: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Alter; Fampyra versus Placebo

Stand: 01.02.2012

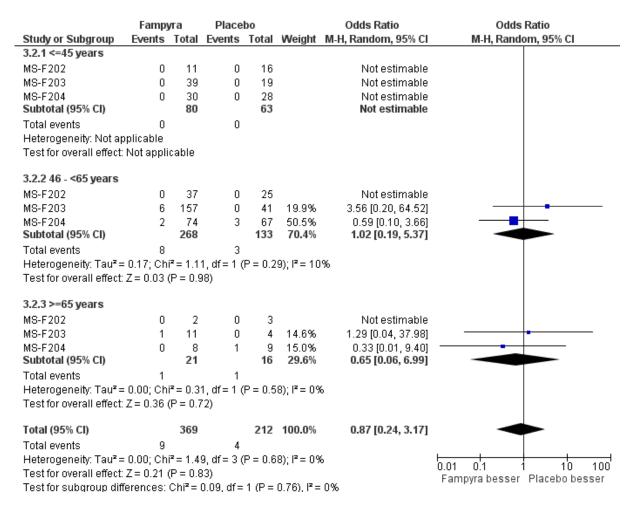


Abbildung 95: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Alter; Fampyra versus Placebo

# 4.3.1.3.2.44 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Schweregrad (EDSS) – RCT

Tabelle 4-90: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Schweregrad, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
EDSS 4 - 5,5				
MS-F202				
Fampyra Placebo	11 7	8 (72,7) 6 (85,7)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,44 [0,04;5,41]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	26 10	23 (88,5) 6 (60,0)	1 (3,8) 0 (0,0)	1 (3,8) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		5,11 [0,89;29,29]	1,24 [0,05;32,84]	1,24 [0,05;32,84]
MS-F204				
Fampyra Placebo	18 21	17 (94,4) 13 (61,9)	1 (5,6) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		10,46 [1,16;94,48]	3,69 [0,14;96,22]	Nicht berechenbar
EDSS 6				
MS-F202				
Fampyra Placebo	17 15	16 (94,1) 13 (86,6)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		2,46 [0,20;30,28]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	98 23	76 (77,6) 20 (87,0)	6 (6,1) 0 (0,0)	2 (2,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,52 [0,14;1,91]	3,30 [0,18;60,74]	1,22 [0,06;26,22]
MS-F204				
Fampyra Placebo	44 44	36 (81,8) 27 (61,4)	3 (6,8) 2 (4,5)	1 (2,3) 3 (6,8)
OR [95%-KI]		2,83 [1,07;7,53]	1,54 [0,24;9,68]	0,32[0,03;3,18]
EDSS 6,5 - 7				
MS-F202				
Fampyra Placebo	22 22	20 (90,9) 16 (72,7)	0 (0,0) 1 (4,5)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		3,75 [0,66;21,15]	0,32 [0,01;8,25]	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	83 31	74 (89,2) 26 (83,9)	6 (7,2) 0 (0,0)	4 (4,8) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,58 [0,49;5,15]	5,28 [0,29; 96,62]	3,57 [0,19;68,18]

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	
MS-F204					
Fampyra Placebo OR [95%-KI]	50 39	44 (88,0) 27 (69,2) 3,26 [1,09;9,70]	1 (2,0) 1 (2,6) 0,78 [0,05;12,80]	1 (2,0) 1 (2,6) 0,78 [0,05;12,80]	

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach dem Schweregrad wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 96, Abbildung 97 und Abbildung 98).

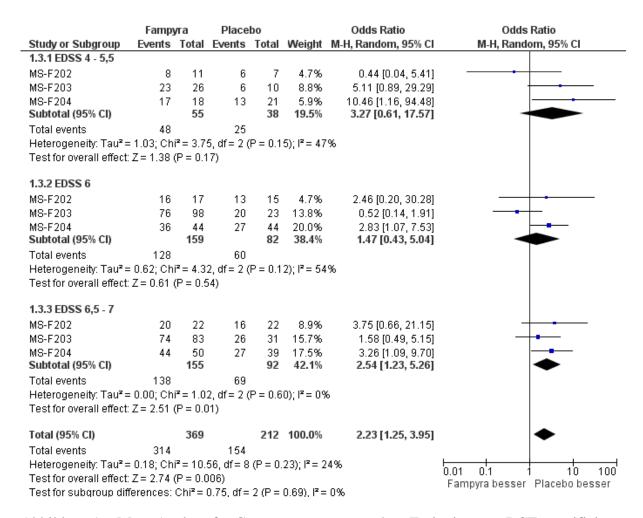


Abbildung 96: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Schweregrad; Fampyra versus Placebo

Stand: 01.02.2012

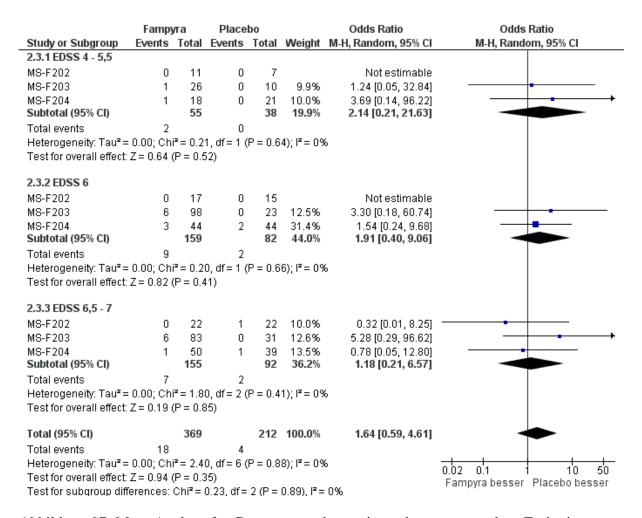


Abbildung 97: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Schweregrad; Fampyra versus Placebo

Stand: 01.02.2012

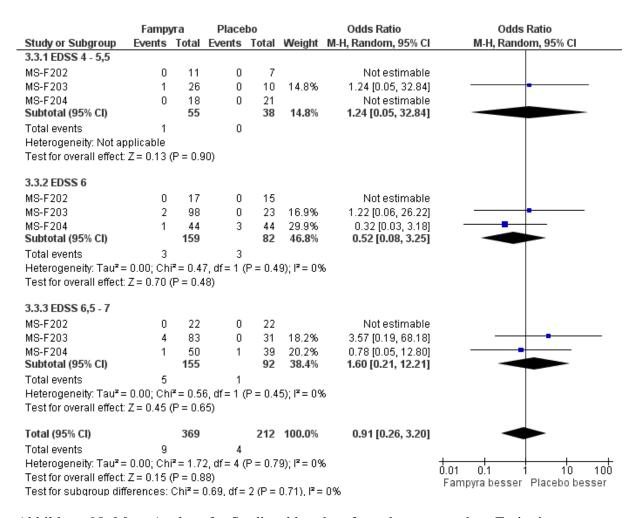


Abbildung 98: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Schweregrad; Fampyra versus Placebo

# 4.3.1.3.2.45 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) – RCT

Tabelle 4-91: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Ja				
MS-F202				
Fampyra Placebo	30 28	27 (90,0) 24 (85,7)	0 (0,0) 1 (3,6)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,50[0,30;7,39]	0,30 [0,01;7,69]	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	134 44	109 (81,3) 36 (81,8)	8 (6,0) 0 (0,0)	4 (3,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,97 [0,40;2,34]	5,98 [0,34;105,74]	3,07 [0,16;58,14]
MS-F204				
Fampyra Placebo	75 72	66 (88,0) 50 (69,4)	5 (66,7) 2 (2,8)	1 (1,3) 3 (4,2)
OR [95%-KI]		1,72 [0,75;3,93]	2,50 [0,47;13,32]	0,31 [0,03;3,06]
Nein				
MS-F202				
Fampyra Placebo	20 16	17 (85,0) 11 (68,8)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		2,58 [0,51;13,01]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	73 20	64 (87,7) 16 (80,0)	5 (6,8) 0 (0,0)	3 (4,1) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,78 [0,49;6,52]	3,29 [0,17;62,07]	2,04 [0,10;41,04]
MS-F204				
Fampyra Placebo	37 32	31 (83,8) 17 (53,1)	0 (0,0) 1 (3,1)	1 (2,7) 1 (3,1)
OR [95%-KI]		4,56 [1,49;13,92]	0,28 [0,01;7,12]	0,86 [0,05;14,35]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach dem Einsatz krankheitsmodifizierender Medikamente wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 99, Abbildung 100 und Abbildung 101).

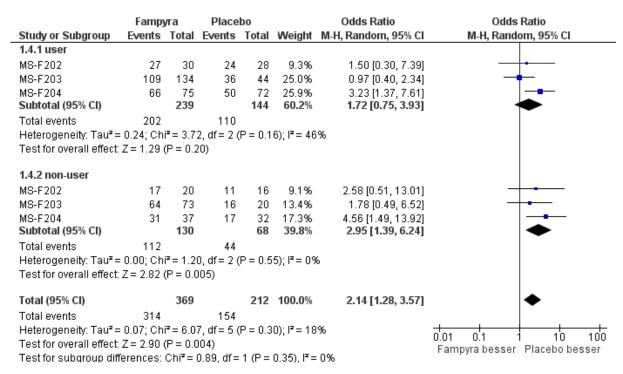


Abbildung 99: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo

	Fampy	<sub>/</sub> га	Place	bo		Odds Ratio	Odds Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
2.4.1 user								
MS-F202	0	30	1	28	12.1%	0.30 [0.01, 7.69]	-	
MS-F203	8	134	0	44	15.4%	5.98 [0.34, 105.74]	-	
MS-F204	5	75	2	72	45.5%	2.50 [0.47, 13.32]	<del>  •</del>	
Subtotal (95% CI)		239		144	73.1%	2.12 [0.56, 7.92]	-	
Total events	13		3					
Heterogeneity: Tau² =	0.00; Ch	$i^2 = 1.9$	5, df = 2 (	P = 0.3	8); I² = 09	6		
Test for overall effect:	Z = 1.11	(P = 0.2)	27)					
2.4.2 non-user								
MS-F202	0	20	0	16		Not estimable		
MS-F203	5	73	0	20	14.8%	3.29 [0.17, 62.07]	-	
MS-F204	0	37	1	32	12.2%	0.28 [0.01, 7.12]	-	
Subtotal (95% CI)		130		68	26.9%	1.06 [0.09, 11.89]		
Total events	5		1					
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	0.58; Ch	$i^2 = 1.23$	3, df = 1 (	P = 0.2	7); $I^2 = 19$	1%		
Test for overall effect:	Z = 0.05	(P = 0.9)	96)					
Total (95% CI)		369		212	100.0%	1.77 [0.57, 5.46]	•	
Total events	18		4					
Heterogeneity: Tau² =	0.00; Ch	i² = 3.4	4, df = 4 (	P = 0.4	9); I² = 09	6	0.01 0.1 1 10 100	
Test for overall effect:	Z = 0.99	(P = 0.3)	32)					
Test for subgroup diff	Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.24, df = 1 (P = 0.62), i <sup>2</sup> = 0%  Fampyra besser Placebo besser							

Abbildung 100: Meta-Analyse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs aus RCT; Fampyra versus Placebo.

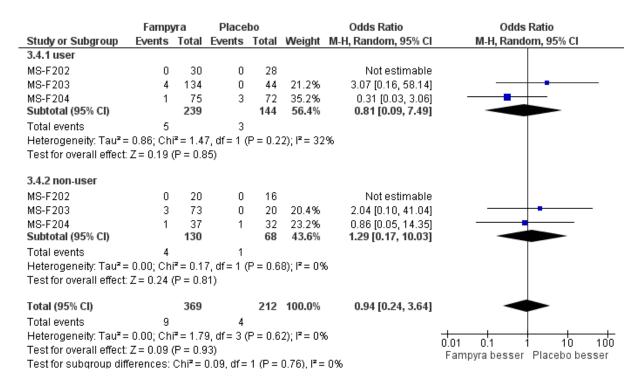


Abbildung 101: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs; Fampyra versus Placebo

# 4.3.1.3.2.46 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach der Einnahme krankheitsmodifizierender Medikamente (DMTs) und Spasmolytika – RCT

Tabelle 4-92: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Ja				
MS-F202				
Fampyra Placebo	15 16	12 (80,0) 14 (87,5)	0 (0,0) 1 (6,3)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,57 [0,08;4,01]	0,33 [0,01;8,83]	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	83 27	71 (86) 24 (89)	5 (6,0) 0 (0,0)	1 (1) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		0,74 [0,19;2,84]	3,85 [0,21;71,98]	1,00 [0,04;25,27]
MS-F204				
Fampyra Placebo	38 42	34 (89,5) 27 (64,3)	4 (10,5) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		4,72 [1,40;15,89]	11,09 [0,58;213,12]	Nicht berechenbar
Nein				
MS-F202				
Fampyra Placebo	35 28	32 (91,4) 21 (75,0)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		3,56 [0,83;15,31]	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra Placebo	124 37	102 (82,3) 28 (75,7)	8 (6,5) 0 (0,0)	6 (4,8) 0 (0,0)
OR [95%-KI]		1,49 [0,62;3,60]	5,47 [0,31;97,07]	4,11 [0,23; 74,75]
MS-F204				
Fampyra Placebo	74 62	63 (85,1) 40 (64,5)	1 (1,4) 3 (4,8)	2 (2,7) 4 (6,5)
OR [95%-KI]		3,15 [1,38;7,19]	0,27 [0,03;2,66]	0,97 [0,10;9,34]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 102, Abbildung 103 und Abbildung 104).

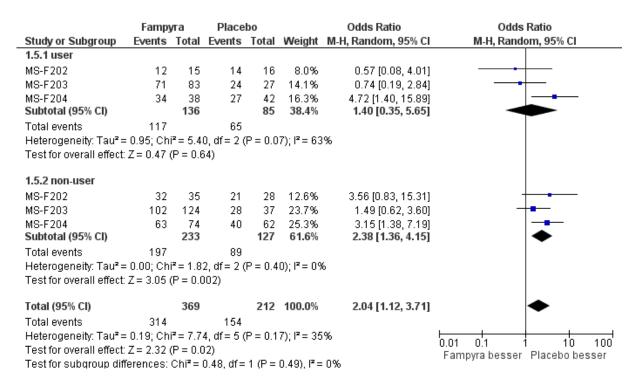


Abbildung 102: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika; RCT; Fampyra versus Placebo

	Fampyra Placebo			Odds Ratio	Odds Ratio		
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
2.5.1 user							
MS-F202	0	15	1	16	16.3%	0.33 [0.01, 8.83]	
MS-F203	5	83	0	27	19.1%	3.85 [0.21, 71.98]	-
MS-F204	4	38	0	42	18.9%	11.09 [0.58, 213.12]	<del>  •</del>
Subtotal (95% CI)		136		85	54.4%	2.70 [0.38, 19.39]	<b>*</b>
Total events	9		1				
Heterogeneity: Tau <sup>z</sup> =	0.62; Ch	i² = 2.5	1, df = 2 (	P = 0.2	8); I² = 20	1%	
Test for overall effect:	Z = 0.99	(P = 0.3)	32)				
2.5.2 non-user							
MS-F202	0	35	0	28		Not estimable	
MS-F203	8	124	0	37	19.6%	5.47 [0.31, 97.07]	
MS-F204	1	74	3	62	26.0%	0.27 [0.03, 2.66]	<del></del>
Subtotal (95% CI)		233		127	45.6%	1.07 [0.05, 21.92]	
Total events	9		3				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	3.02; Ch	i² = 2.7	1, df = 1 (	P = 0.1	$0); I^2 = 63$	3%	
Test for overall effect:	Z= 0.05	(P = 0.9)	96)				
Total (95% CI)		369		212	100.0%	1.69 [0.36, 8.00]	•
Total events	18		4				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =	1.05; Ch	i² = 6.0	2, df = 4 (	P = 0.2	$0); I^2 = 34$	<b>∤%</b>	t
Test for overall effect:	•						0.002 0.1 1 10 500
Test for subgroup diff	Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.25, df = 1 (P = 0.62), I <sup>2</sup> = 0%  Fampyra besser Placebo besser						

Abbildung 103: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika; RCT; Fampyra versus Placebo

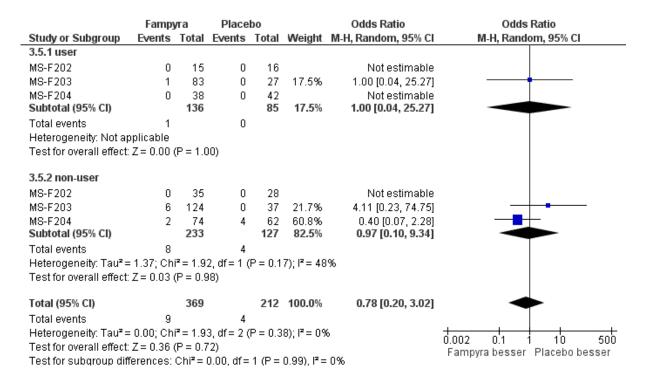


Abbildung 104: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT, stratifiziert nach Einnahme von DMTs und Spasmolytika; Fampyra versus Placebo

# 4.3.1.3.2.47 Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach dem Responder-Status-RCT

Tabelle 4-93: "Unerwünschte Ereignisse", stratifiziert nach dem *Responder*-Status, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
Ja				
MS-F202				
Fampyra -Responder -Non-Responder Placebo OR [95%-KI] Responder vs. Placebo	18 32 44	14 (77,7) 30 (93,7) 35 (79,5) 0,90 [0,24;3,41]	0 (0,0) 0 (0,0) 1 (2,3) 0,78 [0,03;20,14]	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) Nicht berechenbar
MS-F203				
Fampyra -Responder -Non-Responder Placebo OR [95%-KI] Responder vs. Placebo	73 134 64	59 (80,8) 114 (85,1) 52 (81,3) 0,97 [0,41;2,29]	1 (1,1) 12 (9,0) 0 (0,0) 2,67 [0,11;66,68]	0 (0,0) 7 (5,2) 0 (0,0) Nicht berechenbar
MS-F204 Fampyra -Responder -Non-Responder Placebo	49 63 104	46 (93,9) 51 (81,0) 67 (64,4)	1 (2,0) 4 (6,3) 3 (2,9)	0 (0,0) 2 (3,2) 4 (3,8)
OR [95%-KI]  Responder vs. Placebo		8,47 [2,46;29,11]	0,70 [0,07;6,92]	0,23 [0,01;4,27]

KI=Konfidenzintervall

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra und Placebo bezüglich unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach dem *Responder*-Status, wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 105, Abbildung 106 und Abbildung 107).

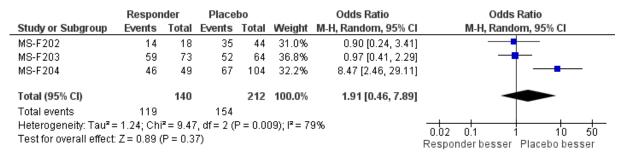


Abbildung 105: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; *Responder* versus Placebo

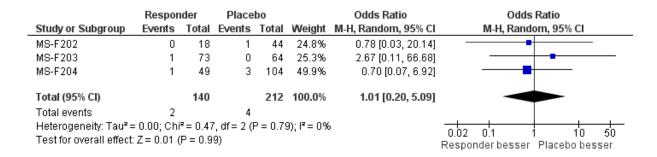


Abbildung 106: Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT; *Responder* versus Placebo

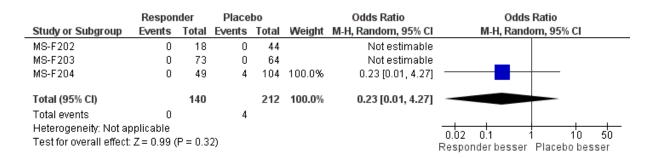


Abbildung 107: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; *Responder* versus Placebo

### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

#### Kontinuierliche Response im T25FW

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt "Kontinuierliche *Response* im T25FW" in der Meta-Analyse der drei für die Nutzenbewertung relevanten RCT ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Fampyra gegenüber Placebo (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 6,86 [4,02; 11,71]). Somit ist der Nutzen von Fampyra in Bezug auf eine anhaltende Verbesserung der Gehgeschwindigkeit gemessen anhand der T25FW-*Response* belegt. Die Gehgeschwindigkeit in der Zielpopulation der Patienten mit MS, die unter Einschränkungen der Gehfähigkeit leiden (EDSS 4-7) ist ein adäquates Maß, um die Gehfähigkeit im Allgemeinen abzubilden. Im Zusammenspiel mit der Quantifizierung dieses Effektes (20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit im T25FW) und dem Beleg für eine Verbesserung

der Gehfähigkeit anhand der validierten, patientenberichteten, krankheitsspezifischen Skala MSWS-12, ist der Nutzen von Fampyra in Bezug auf die Verbesserung der Gehfähigkeit belegt.

# Prozentuale durchschnittliche Veränderung und Anteil der Patienten mit einer 20%igen Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (T25FW)

Für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" zeigt die Meta-Analyse einen deutlich signifikanten Unterschied zugunsten von Fampyra gegenüber Placebo (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 7,56 [4,54;10,59]). Unter Fampyra verbessern sich die Patienten durchschnittlich um 7,56% mehr als Patienten in der Placebo Gruppe. Die Meta-Analyse mittels standardisierter Mittelwertdifferenz zeigt, dass nicht nur eine statistische Signifikanz gegeben ist, sondern der Endpunkt auch klinisch relevant (KI: [0,26; 0,61]) ist.

Die durchgeführten Analysen für die Gehgeschwindigkeit verwendeten eine *Response*definition (20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit), die eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene beinhaltet. Somit ist der in der Meta-Analyse beobachtete Unterschied zwischen Fampyra und Placebo (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 3,01 [1,88;4,80]) als klinisch relevant zu werten.

Klinische und Patientenrelevanz des T25FW wurden anhand der positiven Korrelation dieses Parameters mit dem patientenrelevanten Endpunkt MSWS-12 gezeigt und unterstützt (siehe Abschnitt 4.2.5.2), d. h. anhand der patienteneigenen Einschätzung der Wirkung auf die Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit und der Lebensqualität (European Medicines Agency, 2011, Gijbels et al., 2010, Hobart, 2010, McGuigan und Hutchinson, 2004), während eine 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit im Schrifttum als klinisch relevant angesehen wird (Hoogervorst et al., 2004, Kaufman et al., 2000, Kragt et al., 2006, Schwid et al., 2002, van Winsen et al., 2010).

Der Vergleich zwischen *Respondern* (als *Responder* wurden Patienten definiert, die während der eigentlichen Therapiephase, d. h. der jeweiligen Doppelblindphase, in mindestens drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als in der Phase ohne Behandlung) und Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.2.17) zeigt für den Endpunkt "durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" bei den *Respondern* eine deutliche Verbesserung um 19,01% (95%-KI: [15,63;22,39]) gegenüber den Placebo-Patienten. Die klinische Relevanz lässt sich am Hedges' g beurteilen (1,19: 95%-KI: [0,95;1,42]. Das gesamte Konfidenzintervall liegt über 0,8, was für eine hohe klinische Relevanz spricht.

# Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12

Die Meta-Analyse belegt den klinischen Nutzen in Bezug auf die verbesserte Gehfähigkeit mithilfe der *Multiple Sclerosis Walking Scale* MSWS-12, einem validierten und patientenberichteten Endpunkt zur Messung der Auswirkungen der Gehbehinderung auf alltägliche Aktivitäten des Patienten (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: -3,27 [-5,43,-1,12]). Der Punktschätzer der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt auf einen relevanten Effekt von Fampyra schließen, die untere Konfidenzgrenze liegt jedoch nicht

oberhalb der Irrelevanzschranke von -0,2, sodass nicht mit ausreichender Sicherheit von einem klinisch relevanten Effekt von Fampyra gesprochen werden kann (standardisierte Mittelwertdifferenz: -0,26 (95 %-KI: [-0,43;-0,08]).

Die Korrelation der Gehfähigkeit, gemessen mit dem T25FW, und der durch den Patienten wahrgenommenen Veränderung (MSWS-12) wurde in den zulassungsrelevanten Studien MS-F203 und MS-F204 gezeigt. Zusammen stellen beide Parameter ein zuverlässiges Maß zur Bestimmung der Gehfähigkeit dar (European Medicines Agency, 2011). Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes wurde in einer Responder Analyse anhand des MCID der MSWS-12-Sklala gezeigt. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Fampyra-Gruppe erreichte den Unterschied von 6 Punkten (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,85 [1,25;2,76]).

Die Meta-Analyse zwischen Respondern und Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.2.23) zeigt einen deutlichen Nutzen der Responder gegenüber der Placebo-Gruppe (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: -7,16 [-10,09; -4,23]). Auch liegt in diesem Fall das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g [95%-KI]: -0,55 [-0,77; -0,33]) oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2, was für eine klinische Relevanz spricht. Eine deutliche klinische Relevanz zeigt sich auch in der größeren Anzahl der Respondern, die einen bedeutsamen klinischen Unterschied von 6 Punkten erreichten. (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 3,28 [2,04; 5,28])

# Unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassend zeigt sich im Vergleich Fampyra versus Placebo keine statistisch signifikant erhöhte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 2,03 [0,97; 4,24]), keine signifikant erhöhte Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,71 [0,37; 7,96]) und keine statistisch erhöhte Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,13 [0,11; 11,63]). Es gibt somit kein Beleg für einen Schaden von Fampyra gegenüber Placebo.

Auch in der Analyse Responder versus Placebo (4.3.1.3.2.47) zeigt sich kein signifikanter bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,91 [0,46;7,89]; 1,01 [0,20; 5,09] und 0,23 [0,01; 4,27]).

### **Weitere Endpunkte**

Die Zielgröße "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehfähigkeit" zeigt einen signifikanten Nutzen zugunsten von Fampyra. (OR [95%-KI]: 3,01 [1,88;4,80]) Einen noch größeren Vorteil zeigt sich in der Analyse Responder versus Placebo (4.3.1.3.2.11). Die Meta-Analyse zeigt hier ein Odds Ratio [95%-KI] von 9,58 [5,60;16,39].

Für die Zielgröße "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Fampypra gegenüber Placebo (LEMMT-Score: Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,09 [0,04; 0,15] jedoch keine klinische Relevanz (Hedges'g [95%-KI]: 0,42 [0,16;0,69]). Vergleicht man die *Responder* versus die Placebo-Patienten (4.3.1.3.2.29) zeigt sich eine deutliche klinische Relevanz. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g [95%-KI]: 0,58 [0,36;0,81]) liegt oberhalb von 0,8.

Auch der Endpunkt "Clinical Global Impression (CGI)" (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,25 [-0,38;-0,12]) zeigt einen signifikanten Nutzen zugunsten von Fampyra jedoch keine klinische Relevanz. (Hedges'g [95%-KI]: -0,32 [-0,50;-0,14]). Betrachtet man den Unterschied *Responder* versus Placebo (4.3.1.3.2.41) zeigt sich ebenfalls eine klinische Relevanz (Hedges'g [95%-KI]: -0,63 [-0,86;-0,40]). Das Konfidenzintervall liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2.

Für den Endpunkt "Subject Global Impression (SGI)" hingegen konnte kein signifikantes Ergebnis bezüglich Fampyra in der Meta-Analyse gezeigt werden. Belege zum Nutzen von Fampyra bezüglich dieses patientenrelevanten Endpunkts liegen deshalb nicht vor. Die Analyse zwischen den Respondern gegenüber Placebo (4.3.1.3.2.35) zeigen jedoch sowohl einen signifikanten Nutzen (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 0,48 [0,27;0,69]) als auch eine klinische Relevanz (Hedges'g [95%-KI]: 0,50 [0,28;0,72]).

### Subgruppenanlysen

Für die drei in die Nutzenbewertung eingehenden Fampyra-Studien wurden neben dem *Responder*-Status weitere Subgruppenanalysen für die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung, Einsatz von DMTs sowie Einsatz von DMTs und Spasmolytika durchgeführt. Für einen Großteil der betrachteten Endpunkte und Subgruppen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die Hinweise auf unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese waren jedoch nicht als fazitrelevant anzusehen.

Zwei Ausnahmen stellen die Subgruppenanalysen nach DMT+Spasmolytika Einnahme für den Endpunkt CGI und nach Geschlecht für den Endpunkt MSWS-12 dar. Für beide wurde ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte beobachtet. In der Meta-Analyse getrennt nach Geschlecht wurde bei den Männern ein signifikantes und bei den Frauen ein nicht signifikantes Resultat zugunsten Fampyra gezeigt. In der Meta-Analyse getrennt nach Subgruppen bezüglich der Behandlung mit DMT und Spasmolytika zeigte sich im CGI nur bei Patienten, die nicht sowohl mit DMT und Spasmolytika behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fampyra. Bei Patienten, die sowohl DMT als auch Spasmolytika erhielten war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die Richtung beider Subgruppenunterschiede ist nicht konsistent mit denen bezüglich der anderen Endpunkte und ist daher möglicherweise als zufällige signifikante Subgruppenresultate einzuschätzen.

### 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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es konnten keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt werden, da kein geeigneter "Brückenkomparator" vorhanden war.

### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend (siehe oben).

### 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 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität&gt;</gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	nein	ja	ja	ja	nein

# 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<vergleichs- therapie 1&gt;</vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2&gt;</vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3&gt;</vergleichs- 
1	<studie 1=""></studie>	•		•	•
2	<studie 2=""></studie>	•		•	
	<studie 3=""></studie>	•		•	
1	<studie 4=""></studie>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend (siehe oben).

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig&gt;</hoch>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig&gt;</hoch>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend (siehe oben).

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 4-98: 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)
<studie 1=""></studie>	

Nicht zutreffend (siehe oben).

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Nicht zutreffend (siehe oben).

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 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend (siehe oben).

### 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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

#### 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-G. 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-G.

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	ität der	eit der adäquate ıng von elevanten	Verblindung		٠	die aen
Studie	eitliche Parallel ruppen ergleichbarkeit ruppen bzw. ad erücksichtigung rognostisch rele aktoren		Patient	Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	andere Aspekte, die /erzerrungen erursachen können
<studie 1=""></studie>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja <br="" nein="">unklar&gt;</ja>	<ja nein=""></ja>

# 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

# 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 4-100: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	däquate Umsetzung ss ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
Studie	> ₫	Adž	Hin erge Ber	S <sub>C</sub> ze eii
<studie 1=""></studie>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend (siehe oben).

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 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend (siehe oben).

### 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. diesen Abschnitt analog Abschnitt Strukturieren Sie4.3.1.1 (Ergebnis Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

# 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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", Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Für den indirekten Verg F204 (siehe Abschnitt 4	•	m Abschnitt erneut die	e Studien MS-F202, M	IS-F203 und MS-
MS-F202 EXT	nein	Abgeschlossen	354 Wochen	Fampridin 10 mg
MS-F203 EXT	nein	Abgeschlossen	276 Wochen	Fampridin 10 mg
MS-F204 EXT	nein	Abgeschlossen	198 Wochen	Fampridin 10 mg
218MS301	nein	laufend	27 Wochen	Fampridin 10 mg

Es liegen keine vom pharmazeutischen Unternehmen durchgeführten oder finanzierten RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1). Dies bestätigt auch das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel. Aus diesem Grund muss ein indirekter Vergleich der Studien MS-

F202, MS-F203, MS-F204 mit Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Der einzige Brückenkomparator, welcher einen indirekten Vergleich ermöglichen könnte, wäre damit Placebo.

Um die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung zu untersuchen, wurden die offenen Langzeitstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 Ext hinzugezogen. Patienten, die die doppelblinden, placebokontrollierten Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 abgeschlossen hatten, wurden in den offenen Langzeitstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 Ext mit Fampyra weiterbehandelt. Alle Patienten aus den Studien unabhängig davon, ob das in der doppelblinden Behandlungsphase *Responder* oder non-*Responder* waren, oder ob diese Patienten Placebo erhielten, wurden in den Langzeitstudien mit Fampyra als unverblindete Anschlusstherapie behandelt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-102 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand für den Status der angegebenen Studien bezieht sich auf den 21.11.2011.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-102 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
218MS301	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fampyra gegenüber der Physiotherapie soll auf Basis eines indirekten Vergleiches erfolgen. Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurden publizierte Studien (RCT) zur Vergleichstherapie im Rahmen einer systematischen bibliografischen Literaturrecherche in relevanten medizinischen und wissenschaftlichen Datenbanken mittels einer sequentiellen, systematischen Suchstrategie unter der Fragestellung "Identifikation von Studien zur Wirksamkeit der verfügbaren Methoden der Physiotherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten" abgerufen und anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert (Tabelle 4-3).

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 18. November 2011 erzielte insgesamt 798 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=240) wurden die verbleibenden 558 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien eingegrenzt. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 552 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 6 Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 4 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-141, Ausschlussgrund: EDSS-Score, kein vergleichbarer Endpunkt sowie Studientyp und Indikation).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche 2 relevante Publikationen. Jedem der relevanten Treffer ist eine Einzelstudie zuzuordnen (Abbildung 108). Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die Publikationen von Broekmans 2010 und Broekmans 2011 (Broekmans et al., 2010, Broekmans et al., 2011).

Wie bereits in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde die in dem bereits ursprünglich eingereichten Dossier durchgeführte Literaturrecherche ergänzend hinzugezogen. Um eine vollständige Evidenzlage zu erhalten, wurde in dieser zweiten Recherche nach nicht randomisierten klinischen Studien sowie Beobachtungsstudien (ausgenommen Case-Reports, Konferenzabstracts) gesucht, welche die Auswirkung der Physiotherapie auf die Gehfähigkeit untersuchen. Die Studien wurden nach den in Tabelle 4-3 prädefinierten Einschlusskriterien selektiert. Um die Qualität dieser Studien niedrigerer Evidenzklasse zu erhöhen und um dem medizinischen Fortschritt gerecht zu werden, wurden ergänzend hierzu nur aktuelle Studien der letzten 20 Jahre mit mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm bei der Selektion berücksichtigt. Die Mindestpatientenzahl wurde ohne formale Fallzahlberechnung festgelegt, um einerseits die Präzision der Schätzer gegenüber Fallstudien (die als nicht relevant erachtet wurden) zu erhöhen und um andererseits die externe Validität der Studienergebnisse zu erhöhen. Weiterhin wurden für diese Suche alle relevanten Studien unabhängig von der Studiendauer eingeschlossen.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 3. Juni 2011 erzielte insgesamt 993 Treffer. Nach automatisiertem Ausschluss der Duplikate (n=262) wurden die verbleibenden 731 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 688 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 43 Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 40 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-142).

Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche drei relevante Publikationen, welche jeweils einer relevanten Einzelstudie zuzuordnen sind (Abbildung 109). Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die bereits in der vorherigen Recherche identifizierten Publikation von Broekmans 2010 sowie um die Kohortenstudie von Vikman 2008 und die nicht kontrollierte Studie von Finkelstein 2008 (Finkelstein et al., 2008, Vikman et al., 2008).

Diese geringe Anzahl an relevanten Studien zeigt, dass die Evidenzlage an vergleichbaren Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie extrem gering ist. Das liegt hauptsächlich daran, dass die meisten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie andere Tests als den T25FW und den MSWS-12 verwenden und damit aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit ausgeschlossen werden müssen. Weiterhin mussten einige Studien ausgeschlossen werden, da sie Patienten einschlossen, die im Mittel nicht im EDSS-Bereich von 4-7 liegen und damit keine geeignete Patientenpopulation darstellen. Viele der Studien, die vergleichbare Endpunkte berichten, wurden aufgrund einer zu geringen Patientenzahl (<10 Patienten) ausgeschlossen. Letzteres unterstreicht die geringe Aussagekraft der Physiotherapie-Studien in diesem Zusammenhang.

Die Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2) wurde für diesen Abschnitt nochmals hinsichtlich nicht randomisierter klinischer Studien selektiert, die die prädefinierten Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 erfüllten. Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

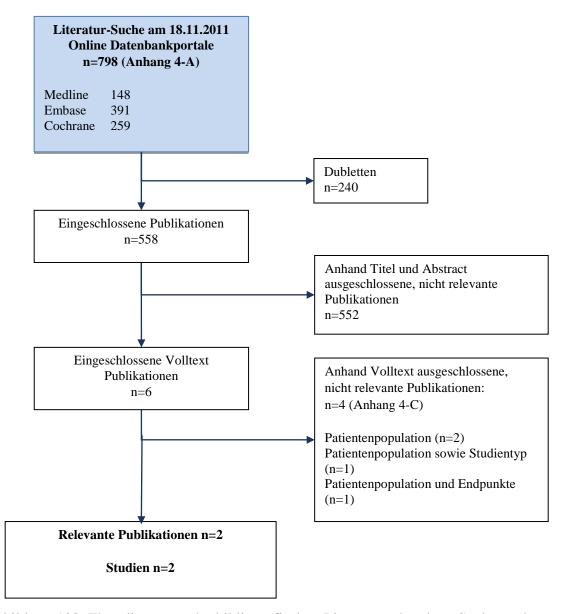


Abbildung 108: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

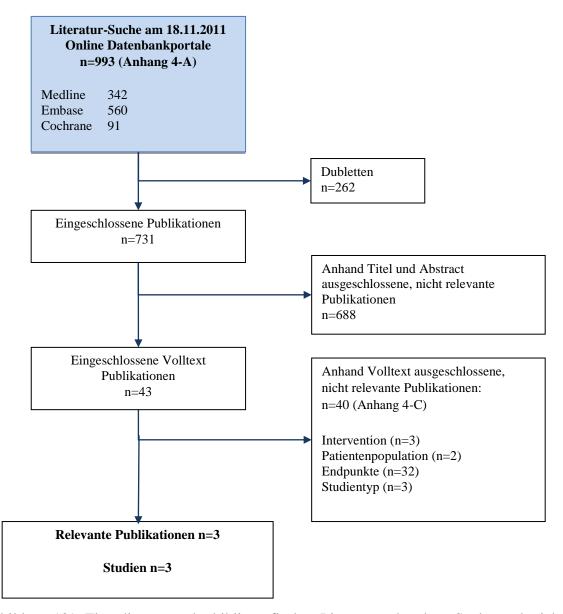


Abbildung 109: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nichtrandomisierten, klinischen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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 4-104: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. b)
MS-F202 EXT	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011a) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011a)	ja	nein
MS-F203 EXT	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011g) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011g)	ja	nein
MS-F204 EXT	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011b) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011b)	ja	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel sind Abschnitt 4.3.1.1.3 zu entnehmen. Die Selektion der Treffer wurde für diesen Abschnitt erneut durchgeführt. Dabei wurden auch nicht-randomisierte klinische Studien berücksichtigt, die die prädefinierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 erfüllten. Es wurden 3 relevante Studien identifiziert (Tabelle 4-104).

## 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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

b: n. d.=bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-105: Studienpool – weitere Untersuchungen

	Studienkatego	orie		verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht  (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	
Placebokoi	ntrollierte Studi	en,					
MS-F202	nein	ja	nein	ja (Acorda Therapeutics Inc., 2008a)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011d) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011d)	ja (Goodman et al., 2008)	
MS-F203	ja	ja	nein	ja (Acorda Therapeutics Inc., 2008b)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011h) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011h)	ja (Goodman et al., 2009)	
MS-F204	ja	ja	nein	ja (Acorda Therapeutics Inc., 2008c)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011f) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011f)	ja (Goodman et al., 2010)	

	Studienkatego	orie		verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag <sup>c</sup>	Publikation	
	Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	
Nicht rande	omisierte kontr	ollierte Studio	en mit den	n zu bewertender	n Arzneimittel		
MS-F202 EXT	nein	ja	nein	ja(Acorda Therapeutics Inc., 2011a)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011a)	nein	
					(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011a)		
MS-F203 EXT	nein	ja	nein	ja (Acorda Therapeutics Inc., 2011b)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011g)	nein	
					(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011g)		
MS-F204 EXT	nein	ja	nein	ja(Acorda Therapeutics Inc., 2011c)	ja (ClinicalTrials.Gov, 2011b)	nein	
					(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011b)		
RCT mit de	⊥ er zweckmäßige	ı en Vergleichst	therapie		<u> </u>		
Broekmans 2010	nein	nein	nein	nein	nein	(Broekmans et al., 2010)	
Broekmans 2011	nein	nein	nein	nein	nein	(Broekmans et al., 2011)	
Nicht rando	omisierte klinis	che Studien n	nit der zwe	eckmäßigen Verg	leichstherapie		
Vikman 2008	nein	nein	nein	nein	nein	(Vikman et al., 2008)	
Finkelstein 2008	nein	nein	nein	nein	nein	(Finkelstein et al., 2008)	

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

## 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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.

## 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-106: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Randomisierte	kontrollierte Studien	mit der zweckmäßigen V	ergleichstherapie			
(Broekmans et al., 2010)	RCT <sup>1</sup> , parallel	Erwachsene (47,9±1,9 Jahre) mit Multipler Sklerose und EDSS von 4,3±0,2	Vibrationstraining n=11 Kontrollgruppe (keine Intervention) n=14	20 Wochen	Belgien, keine Angaben zum Zeitraum der Durchführung	Muskelleistung (Muskelstärke, Kraftausdauer, Geschwindigkeit der Kniestreckbewegung) und funktionelle Kapazität <sup>2</sup>
(Broekmans et al., 2011)	RCT, parallel	Erwachsene (47,8±10,6 Jahre) mit Multipler Sklerose und EDSS <sup>3</sup> von 4,3±0,2	Krafttraining n=11 Krafttraining mit simultaner Elektrostimulation n=11 Kontrollgruppe (keine	20 Wochen	Belgien, keine Angaben zum Zeitraum der Durchführung	Maximale isometrische Muskelkraft des Kniestreckers- und Beugers, dynamische Muskelkraft des Kniestreckers und funktionelle Mobilität <sup>4</sup>
			Intervention) n=14			
Nicht randomi	isierte klinische Studie	n mit der zweckmäßigen	Vergleichstherapie			
(Vikman et al., 2008)	Kohortenstudie Kohorte A (n=40): Untersuchungen bei Aufnahme und Entlassung Kohorte B (n=18): Untersuchungen vor der Aufnahme, bei der Aufnahme und bei der Entlassung	Erwachsene (55,8±10,3 Jahre) mit Multipler Sklerose und EDSS <i>Score</i> von 5,7±0,7	Multidisziplinäre stationäre Neuro- Rehabilitation n=58 (beide Kohorten)	3 Wochen	Schweden, Mai 2002-Juni 2004	Veränderungen in der Gehgeschwindigkeit, Lebensqualität (HRQOL), Fatigue, Depressionsrate, Behinderung, Greifkraft, Arm/Hand-Geschicklichkeit, Mobilität und Fortbewegung, Fähigkeit zur selbständigen Körperpflege und Mobilität

Stand: 01.02.2012

Fampridin (Fampyra®) Seite 221 von 552

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
(Finkelstein et al., 2008)	Offen (Pilotstudie)	Erwachsene (52±4 Jahre) mit Multipler Sklerose	Heimbasierte Fernrehabilitation Mittel HAT (Home Automated Telemanagement), n=12	12 Wochen	USA (Maryland), keine Angaben zum Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt: Verbesserung in Scores zur Beurteilung des Patienten- Befindens gemessen anhand: T25FW 6 minute walk Berg Balance Scale (BBS) 12 Item MS Walking Scale (MSWS-12) Modified Ashworth Scale (MAS) Sekundäre Endpunkte: Quality of Life (MSQOL54) MS-Self-Efficacy Scale (MSSE) Medical Outcome Study (MOS) Patient Adherence Measure 8-Item Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8)
Nicht randomi	sierte kontrollierte S	Studien mit dem zu bewer	tenden Arzneimittel			2 ( 2 /
MS-F202 EXT (Acorda Therapeutics Inc., 2011a)	Offen	Erwachsene mit Multipler Sklerose	Fampridin: 10 mg <i>b.i.d.</i> (n=177)	354 Wochen	USA und Kanada 3/2004 – 1/2011	Prozentuale Verbesserung der durchschnittlichen Geschwindigkeit (gemessen anhand des T25FW) Subject Global Impression (SGI)
						Clinician Global Impression of Change (CGI) Unerwünschte Ereignisse <sup>5</sup>
MS-F203 EXT (Acorda Therapeutics Inc., 2011b)	Offen	Erwachsene mit Multipler Sklerose	Fampridin: 10 mg <i>b.i.d.</i> (n=269)	276 Wochen	USA und Kanada 12/2005 – 1/2011	Prozentuale Verbesserung der durchschnittlichen Geschwindigkeit (gemessen anhand des T25FW)

Stand: 01.02.2012

Fampridin (Fampyra®) Seite 222 von 552

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Subject Global Impression (SGI)
						Clinician Global Impression of Change (CGI)
						Unerwünschte Ereignisse <sup>5</sup>
MS-F204 EXT(Acorda Therapeutics Inc., 2011c)	Offen	Erwachsene mit Multipler Sklerose	Fampridin: 10 mg <i>b.i.d.</i> (n=214)	198 Wochen	USA und Kanada 8/2007 – 10/2011	Prozentuale Verbesserung der durchschnittlichen Geschwindigkeit (gemessen anhand des T25FW)
						Subject Global Impression (SGI)
						Clinician Global Impression of Change (CGI)
						Unerwünschte Ereignisse <sup>5</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>RCT=Randomisierte kontrollierte Studie

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Funktionelle Kapazität wurde u.a. mit dem Timed 25 Foot Walk gemessen. Keine Angaben dazu, welche Endpunkte primär bzw. sekundär waren

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>EDSS: Expanded Disability Status Scale

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Funktionelle Mobilität wurde u.a. mit dem Timed 25 Foot Walk gemessen Keine Angaben dazu, welche Endpunkte primär bzw. sekundär waren

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Keine Angaben dazu, welche Endpunkte primär bzw. sekundär waren

Die Charakteristika der Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 können dem Abschnitt 4.3.1.2.1 entnommen werden.

Tabelle 4-107: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Broekmans 2010	Ganzkörper- Vibrationstraining	Keine Intervention	Nicht vorhanden
Broekmans 2011	Krafttraining	Krafttraining mit Elektrostimulation	Keine Intervention
Vikman 2008	Multidisziplinäre Neurorehabilitation (Kohorte A)	Multidisziplinäre Neurorehabilitation (Kohorte B)	Nicht vorhanden
Finkelstein 2008	Heimbasierte Fernrehabilitation	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden
MS-F202 EXT	Fampridin 10 mg b.i.d.	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden
MS-F203 EXT	Fampridin 10 mg b.i.d.	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden
MS-F204 EXT	Fampridin 10 mg b.i.d.	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden

Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Studie	N	Alter	Geschlecht	EDSS-Score	Krankheitsverlauf	
Gruppe		(Jahre) Mittelwert (SD)	w /m (%)	Mittelwert (SD)	RR/SP/PP <sup>1</sup> /nicht klassifiziert (%)	
Broekmans 2010						
Vibrationstraining	11	46,1(7,0)	63,6/36,4	4,5(1,3)	54,5/36,4/9,1/n.b. <sup>2</sup>	
keine Intervention	14	49,7(12.4)	78,6/21,4	4,1(1,1)	57,1/28,6/14,3/n.b.	
Broekmans 2011						
Krafttraining	11	$44,9^3$	54,5/45,5	4,5 <sup>3</sup>	45,5/27,3/27,3/n.b.	
Krafttraining mit Elektrostimulation	11	48,7 <sup>3</sup>	54,5/45,5	4,43	18,2/36,4/36,4/n.b.	
Keine Intervention	14	$49,7^3$	78,6/27,3	4,13	42,9/27,3/27,3/n.b.	
Vikman 2008						
Multidisziplinäre Neurorehabilitation						
Kohorte A	40	56,3 (10,3)	80,0 / 20,0	5,83 (0,97)	5 / 21 / 15 / 2	
Kohorte B	18	56,3 (10,3)	78,0 / 22,0	5,55 (1,19)	0 / 78 / 22 / 0	
Finkelstein 2008						
Heimbasierte Fernrehabilitation	12	52,0 (4,0)	83,0 / 17,0	n.b.	n.b./n.b./n.b./n.b.	
MS-F202 EXT						
Fampyra	177	51,9 (7,7)	62,7 / 37,3	6,02 (1,1)	18,1/61,6/20,3/n.b.	
MS-F203 EXT						
Fampyra	269	52,1 (8,8)	67,7 / 32,3	5,78 (1,1)	28,3/ 52,8/ 14,5/ n.b.	
MS-F204 EXT						
Fampyra	214	52,0 (9,6 <sup>3</sup> )	67,3 / 32,7	5,64 (1,1)	34,6/ 50,0/ 11,2/ n.b.	

RR: Relapsing Remitting; SP: Secondary Progressive; PP: Primary Progressive

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

Bei zwei von vier Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, handelt es sich um RCT (Broekmans et al., 2010, Broekmans et al., 2011). Bei der Studie von Finkelstein et al. (2008) handelt es sich um eine einarmige Pilotstudie (Finkelstein et al., 2008). Die Studie von Vikman 2008 ist eine Kohortenstudie (Vikman et al., 2008).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> n.b. nicht berichtet

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Der Publikation Broekmans et al. 2011 war nicht zu entnehmen, ob es sich bei den Angaben um Standardabweichungen oder Standardfehler handelt. Deswegen werden die Zahlenwerte hier nicht dargestellt.

Die RCT von Broekmans et al. (2010) war nicht verblindet, d. h. die Kontrollgruppen erhielten keine Intervention und wurden angewiesen ihren bisherigen Lebensstil beizubehalten. In der Studie von Vikman et al. 2008 wurden zwei Kohortengruppen gebildet. Beide Kohorten erhielten dieselben Interventionen und unterschieden sich lediglich in den Zeitpunkten der Datenerhebungen während der Studie und des Einschlusses in die Studie. Während bei Kohorte A Untersuchungen bei Aufnahme in bzw. Entlassung aus der Rehabilitation stattfanden, wurden bei Kohorte B zusätzlich Untersuchungen drei Wochen vor der Aufnahme in die Rehabilitation durchgeführt. Damit wurde in der Kohorte B eine interne Kontrolle geschaffen, um zu ermitteln, ob signifikante Unterschiede erkennbar sind, wenn die Patienten keine Intervention erhalten. Kohorte B wurde nach Kohorte A in die Studie eingeschlossen.

Alle vier Studien unterschieden sich hinsichtlich der Interventionen und der ermittelten Endpunkte.

Bei der Studie von Broekmans et al. (2010) erfolgte die Zuteilung der Gruppen mittels Randomisierung. Eine Gruppe erhielt Vibrationstraining, die andere wurde angewiesen ihren bisherigen Lebensstil beizubehalten (Kontrollgruppe). Das Vibrationstraining bestand aus einem 20 wöchigen Beinmuskeltraining, das statisch (Woche 1-20) oder dynamisch (Woche 11-20) auf einer vibrierenden Plattform durchgeführt wurde. Die Teilnehmer mussten an fünf Übungseinheiten pro zwei Wochen teilnehmen. Jede Einheit dauerte 50 min und beinhaltete auch ein Aufwärmen mit einem Fahrradergometer sowie Stretching nach dem Muskeltraining. Umfang und Intensität des Trainings wurde während der 20 Wochen gesteigert. Die Muskelleistung des Kniemuskels (isometrische und dynamische Stärke, Kraftausdauer, maximale Geschwindigkeit der Kniestreckbewegung) wurde mittels isokinetischer Dynamometrie (Kraftmessung) vor, nach zehn und nach 20 Wochen Training ermittelt. Der zweite Endpunkt, die funktionelle Kapazität, wurde zu denselben Zeitpunkten wie die Muskelleistung gemessen und beinhaltete folgende Tests: Berg Balance Scale, Timed Up and Go, 2-Minute Walk Test (2MWT) und den T25FW.

In der Studie von Broekmans et al. 2011 erfolgte die Zuteilung in eine der drei Gruppen mittels Randomisierung. Zwei Gruppen erhielten eine therapeutische Intervention in Form eines Krafttrainings, das mit oder ohne simultane Elektrostimulation durchgeführt wurde. Die Kontrollgruppe wurde angewiesen ihren Lebensstil wie gewohnt beizubehalten. Das Trainingsprotokoll für die beiden Gruppen, die Krafttraining erhielten, bestand aus zwei 10-wöchigen Trainingsperioden, die sich hinsichtlich der Trainingsintensität unterschieden (erste zehn Wochen leichte Intensität, zweite zehn Wochen moderate Intensität). Während beider Trainingsperioden wurde sowohl die Intensität als auch der Trainingsumfang graduell gesteigert. Die Teilnehmer mussten in zwei Wochen an fünf Trainingseinheiten von jeweils 60 min teilnehmen. Nach den zehnwöchigen Trainingsperioden durften die Teilnehmer maximal drei verpasste Trainingseinheiten nachholen. Jede Übungseinheit wurde mit dem Aufwärmen mittels Fahrradergometer begonnen. Danach wurde ein unilaterales Beintraining (mit oder ohne simultane Elektrostimulation) durchgeführt. Am Ende jeder Trainingseinheit wurde ein Muskelstretching durchgeführt. Die Endpunkte wurden vor Beginn der Studie, sowie nach zehn und 20 Wochen ermittelt. Veränderungen in der Muskelkraft wurden anhand der Messung der maximalen isometrischen Muskelkraft des Kniestreckers- und beugers sowie der dynamischen Muskelkraft des Kniestreckers bewertet. Ein weiterer Endpunkt dieser Studie war die funktionelle Mobilität, die anhand des *Timed Up and Go*, des T25FW, des *Two-Minute Walk* Test, des *Functional Reach* sowie des *Rivermead Mobility Index (RMI)* untersucht wurde. Leider fehlen in dieser Publikation quantitative Daten des T25FW und können somit in den folgenden Abschnitten nicht im Vergleich zu den Fampyra-Studien dargestellt werden.

In der Kohortenstudie von Vikman et al. (2008) wurden die Effekte einer 3-wöchigen multidisziplinären, stationären Neurorehabilitation auf die Endpunkte Gehgeschwindigkeit (gemessen mit dem T25FW), Lebensqualität (HRQOL), Fatigue, Depressionsrate, Behinderung, Greifkraft, Arm/Hand-Geschicklichkeit, Mobilität und Fortbewegung (gemessen mittels *Clinical Outcome Variables*), Fähigkeit zur selbständigen Körperpflege und Mobilität (*Barthel Index of ADL*) untersucht. Die Rehabilitation beinhaltete Interventionen wie Beschäftigungstherapie, Stunden bei einem Sprachtherapeuten und bei einem Psychologen sowie Physiotherapie. Die Physiotherapie fand in 15 individuellen Sitzungen statt. Zusätzlich wurden Kräftigungs- und Mobilitätsübungen, Aquatherapie und Balance Training dreimal täglich von Montag bis Freitag in Gruppen abgehalten.

Die Pilotstudie von Finkelstein et al. wurde in einem einarmigen Design durchgeführt. Alle Patienten, die an der Pilotstudie teilgenommen haben, erhielten eine heimbasierte Fernrehabilitation. Die Patienten wurden anfangs durch einen auf MS spezialisierten Therapeuten umfassend beurteilt. Basierend auf dieser Beurteilung erhielt jeder Patient einen individuellen Trainingsplan, welcher nach einem anfänglichen Training durch den Therapeuten eigenständig zu Hause durchzuführen war. Die Übungen wurden mittels eines HTA (*Home Automated Telemanagement*) Systems durchgeführt. Die Patienten wurden nach 6 und 12 Wochen erneut beurteilt.

In allen vier Studien waren die Patienten im Durchschnitt nahezu gleich alt. Auch in der Verteilung der Männer und Frauen waren diese Studien sehr ähnlich, die Anteile der weiblichen Patienten war tendenziell größer als der Anteil der männlichen Studienteilnehmer.

Die vier Physiotherapiestudien unterscheiden sich in der Gesamtdauer des Trainings. Während in den beiden randomisierten kontrollierten Studien von Broekmans et al. (2010 und 2011) ein Beinmuskeltraining von insgesamt 20 Wochen absolviert wurde, dauerte das Training in der einarmigen Studie von Finkelstein et al. 12 Wochen. Die Studie von Vikman et al. (2008) hatte mit 3 Wochen die kürzeste Dauer.

Die drei Erweiterungsstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 EXT (Acorda Therapeutics Inc., 2011a, Acorda Therapeutics Inc., 2011b, Acorda Therapeutics Inc., 2011c) wurden in einem einarmigen Design durchgeführt. Alle Patienten, die in die Erweiterungsstudie eingetreten sind, haben also das zu bewertende Arzneimittel Fampyra in einer Dosierung von 10 mg b.i.d. erhalten. In Studie MS-F202 wurden die Patienten anfangs noch auf die drei Dosierungen 10, 15 oder 20 mg b.i.d. aufgeteilt. Allerdings wurde die

maximale Dosis sehr schnell auf 15 mg und anschließend auf 10 mg b.i.d. reduziert. Hier wird nur die Patientenpopulation betrachtet die von Anfang an 10 mg b.i.d. erhalten haben. Die Behandlungsdauer betrug in Studie MS-F202 EXT 354 Wochen, in Studie MS-F203 EXT 276 Wochen und in Studie MS-F204 EXT 198 Wochen.

Alle drei Studien betrachteten die gleichen, hier relevanten, Endpunkte. Diese sind die "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", SGI, CGI und unerwünschte Ereignisse. Die jeweils ersten Analyse-Zeitfenster waren je 8 Wochen lang, und anschließend, ab Woche 16, haben sich die Zeitfenster auf je 26 Wochen verlängert.

In allen drei Studien waren die Patienten durchschnittlich ca. 52 Jahre (±0,1) alt. Auch in der Verteilung der Männer und Frauen waren diese drei Studien sehr ähnlich, die Anteile der weiblichen Patienten sind jeweils ca. doppelt so groß wie der Anteil der männlichen Studienteilnehmer. Der EDSS *Score* reichte von 5,64 in Studie MS-F204 EXT bis 6,02 in Studie MS-F202 EXT. Der größte Anteil der Patienten in den drei Studien wies einen sekundär progredienten Krankheitsverlauf auf. In Studie MS-F204 EXT ist diese Patientengruppe mit 50,0% vertreten (RR: 34,6% und PP: 11,2%), in Studie MS-FS203 wiesen 52,8% der Patienten eine sekundär-progrediente Verlaufsform auf (RR: 28,3% und PP:14,5%) und in Studie MS-F202 EXT liegt der Anteil der Patienten mit sekundär-progredienter Verlaufsform bei 61,6% (RR: 18,1% und PP: 20,3%).

## 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G 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-G.

Tabelle 4-109: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für weitere Untersuchungen

	-sg	gu	Ver	blindung	 erte mg	aj :-	
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierung		Patient	Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuer Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzis beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
Broekmans 2010	unklar	unklar	nein	nein	nein	nein	hoch
Broekmans 2011	unklar	unklar	nein	nein	nein	nein	hoch

Tabelle 4-110:	Verzerrungsaspekte auf Studienebene –	- weitere Untersuchungen

	lität der	der läquate g von evanten	Verblindur	ng	g g	die nen
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Eaktoren	Patient	Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
Vikman 2008	nein**	ja	nein	nein	nein	ja***
Finkelstein 2008	nein*	nein*	nein	nein	nein	nein
MS-F202 EXT	nein*	nein*	nein	nein	nein	nein
MS-F203 EXT	nein*	nein*	nein	nein	nein	nein
MS-F204 EXT	nein*	nein*	nein	nein	nein	nein

<sup>\*</sup> Studien sind einarmig, \*\* Kohorte B wurde erst zu einem späteren Zeitpunkt einbezogen; \*\*\* Das Studiendesign wurde nachträglich verändert

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verzerrungspotenziale für die Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 können dem Abschnitt 4.3.1.2.2 entnommen werden.

Drei Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden randomisiert durchgeführt, wobei für Broekmans et al. (2010) weder eine weiterführende Beschreibung über die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorhanden ist, noch die Verdeckung der Gruppenzuteilung beschrieben wird. Für Broekmans et al. (2011) wird die Gruppenzuteilung mittels eines unabhängigen Prüfers vorgenommen, der die Patienten anhand ihrer Baseline-Werte (EDSS, Alter, und Geschlecht) in 3 möglichst strukturgleiche Gruppen und zufällig zu Krafttraining, Krafttraining mit Elektrostimulation oder zu einer Kontrollgruppe zuordnete. Eine Verblindung wurde in keiner der Studien vorgenommen. Aufgrund der fehlenden Beschreibung der Randomisierung und Verdeckung der der Gruppenzugehörigkeit sowie der fehlenden Verblindung wird ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Weitere Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder verzerrungspotenzialbeeinflussende Punkte konnten in keiner der 2 Studien gefunden werden.

Bei der Kohortenstudie von Vikman et al. (2008) wurden beide Kohorten zeitlich nicht parallel untersucht, da Kohorte B erst zu einem späteren Zeitpunkt einbezogen wurde. Der zu bewertende Punkt "Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können", ist aufgrund der nachträglichen Veränderung des Studiendesigns mit "ja" zu bewerten. Für nicht-randomisierte Studien ist keine Bewertung bezüglich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene durchzuführen. Nicht-randomisierte Studien sind aufgrund ihres Designs im Allgemeinen als hoch verzerrt einzustufen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns von Finkelstein et al. (2008) ist weder eine zeitliche Parallelität der Gruppen, noch eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Grundlage für die heimbasierte Fernrehabilitation ist eine aktive Teilnahme der Patienten an den Rehabilitationsmaßnahmen, welche durch einen auf MS spezialisierten Therapeuten überwacht werden. In Folge dessen sind weder Patienten noch Behandler verblindet gewesen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder noch andere Aspekte die Verzerrungen verursachen könnten, wurden nicht gefunden. Die Durchführung der heimbasierten Fernrehabilitation ist hinreichend beschrieben. Die angewandte Methodik ist adäquat. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass einarmige Studien auf Grund der fehlenden Evidenz grundsätzlich ein potenziell verzerrtes Ergebnis liefern und die Aussagekraft nichtvergleichender Studien aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe, die etwa hinsichtlich der natürlichen Krankheitsentwicklung aber auch hinsichtlich sogenannter Placebo-Effekte adjustiert, als gering einzustufen ist.

Die Studien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 EXT waren sämtlich Erweiterungsstudien zu ihren jeweiligen Kernstudien MS-F202, MS-F203 und MS-F204. Nachdem das zu bewertende Arzneimittel Fampyra in den Kernstudien jeweils mit Placebo verglichen wurde, wurden die Erweiterungsstudien in einem einarmigen Design angelegt. Alle Patienten erhielten das zu bewertende Arzneimittel Fampyra in einer Dosis von 10 mg b.i.d. Aus diesem Grund gab es keine zeitliche Parallelität der Gruppen und eine Vergleichbarkeit der Gruppen ist auch nicht zutreffend.

In diesen einarmigen Studien waren weder Patient, noch Behandler, noch Endpunkterheber verblindet. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden keine weiteren Aspekte, die Verzerrungen verursachen können, gefunden. Allerdings ist die Aussagekraft nicht-vergleichender Studien aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe, die etwa hinsichtlich der natürlichen Krankheitsentwicklung aber auch hinsichtlich sogenannter Placebo-Effekte adjustiert, als gering einzustufen.

## 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Da direkte randomisierte Vergleiche (*Head-to-head-*Studien) fehlen, wäre die Darstellung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches denkbar. Ein solcher Vergleich würde allerdings eine gemeinsame Vergleichsgruppe voraussetzen (Glenny et al., 2005). Im Rahmen eines indirekten Vergleichs einer medikamentösen mit einer nicht-medikamentösen Therapie ist die Ermittlung einer gemeinsamen Kontrollgruppe jedoch schwierig. Der einzige Brückenkomparator, welcher einen indirekten Vergleich ermöglichen könnte ist Placebo. Allerdings ist eine medikamentöse Behandlung mit "Placebo" zur Bewertung der Wirksamkeit eines Arzneimittels nicht gleichzusetzen mit einer "Nicht-Behandlung" zur Beurteilung einer physiotherapeutischen Intervention, vor allem aufgrund des Fehlens eines potenziellen Placeboeffekts. Keine der relevanten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie war placebokontrolliert.

Die Instrumente zur Messung einer Verbesserung der Gehfähigkeit sind weitgehend standardisiert, jedoch sind die Studien zur Physiotherapie oft nur vergleichsweise klein und nur selten verblindet, wodurch die allgemeine Aussagekraft der Ergebnisse geschmälert wird.

Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Fampyra wird den Anforderungen und der geforderten Struktur des Dossiers soweit wie möglich gerecht. Aus den oben genannten Gründen können jedoch keine direkten Vergleiche mit der Vergleichsbehandlung zum Nachweis des Zusatznutzens von Fampyra herangezogen werden. Um dennoch den vorhandenen Zusatznutzen gegenüber Physiotherapie zu quantifizieren, muss auf einen nichtadjustierten indirekten Vergleich zurückgegriffen werden, d. h. die Ergebnisse sollen transparent qualitativ gegenübergestellt werden.

Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Kontinuierliche Response im T25FW	Veränderung der Gehzeit im T25FW	Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)
MS-F202	ja	nein	ja	ja
MS-F203	ja	nein	ja	ja
MS-F204	ja	nein	ja	ja
Broekmans 2010	nein	ja	nein	nein
Broekmans 2011	nein	ja <sup>1</sup>	nein	nein
Vikman 2008	nein	ja	nein	nein
Finkelstein 2008	nein	ja	nein	nein
MS-F202 EXT	nein	nein	nein	$ja^2$
MS-F203 EXT	nein	nein	nein	ja <sup>2</sup>
MS-F204 EXT	nein	nein	nein	ja <sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> es werden keine Zahlenangaben zu Veränderungen der Gehzeit im T25FW in der Publikation gemacht

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Angabe der durchschnittlichen Veränderung der Gehgeschwindigkeit in Fuß/Sekunde statt %

Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12	Veränderung der Muskelkraft (LEMMT-Score)	SGI	CGI	Unerwünschte Ereignisse
MS-F202	ja	ja	ja	ja	ja
MS-F203	ja	ja	ja	ja	ja
MS-F204	ja	ja	ja	ja	ja
Broekmans 2010	nein	nein	nein	nein	nein
Broekmans 2011	nein	nein	nein	nein	nein
Vikman 2008	nein	nein	nein	nein	nein
Finkelstein 2008	ja	nein	nein	nein	nein
MS-F202 EXT	nein	nein	ja	ja	ja
MS-F203 EXT	nein	nein	ja	ja	ja
MS-F204 EXT	nein	nein	ja	ja	ja

Wie bereits erwähnt, soll ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich der Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 mit den Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Aufgrund des Fehlens adäquater RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich, wurden anderweitige Studiendesigns für den Vergleich herangezogen (Finkelstein et al., 2008, Vikman et al., 2008). Diese sind von der Evidenz her niedriger zu bewerten, da andere Studientypen als RCTs in der Regel für einen Kausalitätsnachweis nicht geeignet sind und zumeist die maßgebliche Frage, ob ein Unterschied auf der zu prüfenden Intervention beruht, nicht hinreichend sicher beantworten. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches ist aufgrund des Fehlens eines gemeinsamen Brückenkomparators nicht möglich.

Unabhängig von diesem nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden im Folgenden auch die Langzeitstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 Ext hinzugezogen. Diese offenen Studien stellen die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Fampyra im Rahmen der Nutzenbewertung dar.

Wie in Tabelle 4-111 erwähnt, werden die Ergebnisse des T25FW der Studie von Broekmans 2011 nicht quantitativ angegeben. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass es in allen Gruppen keine signifikante Veränderung der Gehzeiten des T25FW gab. Auch beim Timed Get Up and Go, dem Two-Minute Walk Test sowie dem RMI gab es keine signifikanten Veränderungen. Mit Ausnahme der Functional Reach wurde der Endpunkt funktionelle Mobilität durch die Trainingsmaßnahmen in dieser Studie nicht verbessert. Die Patienten verbesserten in dieser Studie aber die Muskelkraft der unteren Extremitäten.

## 4.3.2.3.3.1 Ergebnisse – weitere Untersuchungen

# 4.3.2.3.3.1.1 Veränderung der Gehzeit im T25FW- 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 4-113: Operationalisierung von "Veränderung der Gehzeit im T25FW"

Studie	Operationalisierung
Broekmans 2010	Veränderung der Gehzeit in Sekunden anhand des T25FW. Die Patienten wurden aufgefordert, so schnell wie möglich zu gehen, dabei aber auf sicheres Gehen zu achten. Gehhilfen waren erlaubt.
Broekmans 2011	Veränderung der Gehzeit in Sekunden anhand des T25FW*.
Finkelstein 2008	Veränderung der durchschnittlichen Gehzeit in Sekunden anhand des T25FW. Die Patienten wurden aufgefordert, so schnell wie möglich 25 Fuß zu gehen. Anschließend wurde durch Zurücklegen der zuvor gegangenen Strecke die Messung wiederholt. Gehhilfen waren erlaubt.
Vikman 2008	Veränderung der Gehzeit in Sekunden anhand des T25FW.
MS-F202	Durchschnittliche Veränderung der Gehzeit im T25FW in Sekunden zur <i>Baseline</i> -Periode (Placebo <i>run-in</i> ); der <i>Baseline</i> -Wert war der Mittelwert aus den Messwerten während Placebo <i>run-in</i> oder der Messwert der letzten Visite vor Start der Behandlung (Post-hoc-Berechnung)
MS-F203	Durchschnittliche Veränderung der Gehzeit im T25FW in Sekunden zur <i>Baseline</i> -Periode (Placebo <i>run-in</i> ); der <i>Baseline</i> -Wert war der Mittelwert aus den Messwerten während Placebo <i>run-in</i> oder der Messwert der letzten Visite vor Start der Behandlung (Post-hoc-Berechnung)
MS-F204	Durchschnittliche Veränderung der Gehzeit im T25FW in Sekunden zur <i>Baseline</i> -Periode (Placebo <i>run-in</i> ); der <i>Baseline</i> -Wert war der Mittelwert aus den Messwerten während Placebo <i>run-in</i> oder der Messwert der letzten Visite vor Start der Behandlung (Post-hoc-Berechnung)

T25FW: *Timed 25 Foot Walk Test* \*es werden jedoch keine Zahlen angegeben, nur berichtet das es zwischen den 2 Gruppen keinen signifikanten Unterschied gibt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung der Gehzeit im T25FW" – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Broekmans 2010	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch
Broekmans 2011	hoch	nein	unklar*	nein	nein	hoch
Das Verzerrungsp	otenzial für die	Studien MS-I	F202, MS-F203 u	nd MS-F204 ka	nn Abschnitt 4.3	3.1.3.1.3

<sup>\*</sup> aufgrund mangelnder Darstellung

entnommen werden.

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für "Veränderung der Gehzeit in Sekunden" – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
Vikman 2008	ja	ja	nein	nein
Finkelstein 2008	nein	unklar*	nein	nein

<sup>\*</sup> aufgrund mangelnder Darstellung

Das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt "Veränderung der Gehzeit" ist aufgrund des generellen Verzerrungspotenzials der Studien als hoch einzuschätzen.

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.

Die folgende Tabelle fasst die in den jeweiligen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtete Veränderung der Gehzeit zusammen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für "Veränderung der Gehzeit im T25FW" - weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Dauer der Behandlung	Gehge- schwindig- keit	Gehzeit		
			Baseline Mittelwert (SD) [Fuß/Sekunde]	Baseline Mittelwert (SD) [Sekunde]	Studienende Mittelwert (SD) [Sekunde]	Zeitdifferenz Mittelwert [Sekunde]
Veränderung der Ge	ehzeit in	n T25FW mit de	er zweckmäßiger	n Vergleichstherapi	e	
Broekmans 2010						
Physiotherapie Kontrollgruppe	11 12	20 Wochen	Nicht berichtet	8,7 (6,0) 6,7 (3,1)	8,4 (4,6) 7,2 (5,2)	-0,3 +0,5
Vikman 2008 Kohorte A Kohorte B	38 14	3 Wochen	Nicht berichtet	12,2 (12,2) 8,9 (4,3)	11,9 (11,7) 8,6 (4,3)	-0,3 -0,3
Finkelstein 2008	12	12 Wochen	Nicht berichtet	13.8* ( 8.3)	11.3* (5.4)	-2,5
Veränderung der Ge	hzeit im	T25FW mit de	m zu bewertende	en Arzneimittel		
MS-F202°						
Placebo Fampyra Fampyra- <i>Responder</i> **	44 50 18	15 Wochen doppelblind	1,79 (0,862) 1,87 (0,823) 2,09 (0,724)	18,36 (10,984) 18,35 (13,767) 14,25 (7,647)	18,04 (10,677) 18,22 (16,631) 11,12 (5,560)	-0,32 (4,318) -0,13 (6,356) -3,13 (2,891)
MS-F203° Placebo Fampyra Fampyra- Responder**	64 204 73	14 Wochen doppelblind	2,01 (0,716) 1,99 (0,726) 2,03 (0,735)	14,81 (6,465) 15,55 (8,687) 15,08 (7,907)	14,68 (7,499) 14,37 (9,605) 12,43 (7,421)	-0,14 (3,070) -1,18 (3,677) -2,65 (4,229)
MS-F204° Placebo Fampyra Fampyra- Responder**	103 112 49	9 Wochen doppelblind	2,13 (0,675) 2,06 (0,733) 2,13 (0,683)	13,88 (7,086) 14,76 (7,327) 13,57 (5,832)	13,30 (7,088) 13,21 (7,326) 10,84 (4,910)	-0,58 (2,529) -1,55 (3,457) -2,73 (1,877)

<sup>\*</sup> Durchschnittliche Gehzeit (in Sekunden) wurde anhand der mittleren Gehzeit (in Sekunden) zweier aufeinanderfolgenden Messungen ermittelt

Die Population der Studie von Broekmans et al. (2010) und von Vikman et al. (2008) erreichte eine Verbesserung im T25FW um 0,3 Sekunden, die Population von Finkelstein et al (2008) eine Verbesserung im T25FW um 2,5 Sekunden. In der Publikation von Broekmans

<sup>\*\*</sup> Als Fampyra-*Responder* werden solche Patienten bezeichnet, die bei mindestens 3 der 4 Gehzeitmessungen unter Behandlung eine höhere Gehgeschwindigkeit erreichen konnten als in der unbehandelten Phase

<sup>°</sup> In den Fampyra-Studien wurden hier die Studienpopulation mit EDSS-Werten 4 – 7 betrachtet

2011 werden die Ergebnisse des T25FW nicht quantitativ angegeben. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass es in allen Gruppen keine signifikante Veränderung der Gehzeiten des T25FW gab. Die mit Fampyra behandelten Patienten zeigten in den Studien MS-F202, MS-F203 bzw. MS-F204 eine Verbesserung der Gehzeit von 0,13, 1,18, Sekunden bzw. 1,55 Sekunden. Insbesondere die Fampyra-*Responder* profitierten von der Behandlung mit Fampyra und verbesserten sich um 2,65 Sekunden (Studie MS-F203), 2,73 Sekunden (Studie MS-F204) und in der Studie MS-F202 sogar um 3,13 Sekunden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

# 4.3.2.3.3.1.2 Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde, Langzeit) – 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 4-117: Operationalisierung von "Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde, Langzeit)"-weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MS-F202 EXT	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit in Fuß/Sekunde relativ zur Baseline. Der Baseline Wert war die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis der open-label Behandlung (zwischen dem MS-F202 follow-up und entweder der Screening Untersuchung oder der Untersuchung 0 dieser Studie)
MS-F203 EXT	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit in Fuß/Sekunde relativ zur Baseline. Der Baseline Wert war die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis der open-label Behandlung
MS-F204 EXT	Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit in Fuß/Sekunde relativ zur Baseline. Der Baseline Wert war die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis der open-label Behandlung

T25FW: Timed 25 Foot Walk Test

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte für "Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%, Langzeit)"- weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
MS-F202 EXT	nein	nein	nein	nein
MS-F203 EXT	nein	nein	nein	nein
MS-F204 EXT	nein	nein	nein	nein

Um die Langzeitwirkung von Fampyra festzustellen, wurde in den drei Erweiterungsstudien die "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde)" als Unterschied zwischen verschiedenen Analysezeitpunkten und der *Baseline* operationalisiert. Hier entsprach die *Baseline* dem letzten Untersuchungswert vor der ersten Dosis der *open-label* Behandlung.

In allen drei Studien ist zu beobachten, dass mit fortschreitender Zeit immer weniger Patienten Messwerte zu ihrer Gehgeschwindigkeit aufweisen. In Studie FS-202 EXT sind es auch am Anfang der open-label Phase sehr wenige Patienten. Diese Patientenanzahl nimmt bis Woche 68 wieder zu und anschließend wieder stark ab. Dies könnte daran liegen, dass die Motivation der Patienten, bei denen keine deutliche oder überhaupt erkennbare Verbesserung der Gehgeschwindigkeit eintrat zu den Untersuchungen zu gehen, mit der Zeit so stark abnahm, dass zum Ende hin nur noch sehr wenige Patienten Messungen aufwiesen. Dies wird als Verletzung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips gesehen, da die Werte, vor allem der späteren Zeitpunkte, auf nur sehr kleinen Patientenzahlen basieren. Dies, zusammen mit führt der fehlenden Verblindung, zu einer geringen Aussagekraft drei Erweiterungsstudien.

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der "Durchschnittlichen Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde)" für die einzelnen Studien dargestellt.

## **F202 EXT:**

Die Interpretation der Veränderung der Gehgeschwindigkeit wird hier u.a. durch das lange Zeitintervall zwischen der Kernstudie und der Erweiterungsstudie und die verschiedenen Dosierungen, die die Patienten während der Kernstudie erhielten, erschwert.

Stand: 01.02.2012

Die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit an *Baseline* war für die Dosierung 10 mg 1,899 Fuß/Sekunde. An allen Analysepunkten wurde eine Gehgeschwindigkeit gemessen, die unter der an der *Baseline* gemessenen lag. Die maximale Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit lag bei -0,266 Fuß/Sekunde, und der Wert an dem die größte Anzahl an Patienten zugrunde lag, lag bei -0,094 Fuß/Sekunde, basierend auf 125 Patienten. Grundsätzlich sind diese Werte mit größter Vorsicht zu interpretieren, da sie teilweise auf sehr kleinen Patientenzahlen basieren und somit nur wenig aussagekräftig sind. Als mögliche Gründe für die Abnahme der Patientenzahlen wird angeführt, dass eine Anzahl an Patienten die Studie verließ, als sie von der Dosis 15 mg b.i.d. auf 10 mg b.i.d. zurückgestuft wurde.

### **F203 EXT:**

Wie in Abbildung 110 dargestellt, lag die durchschnittliche *Baseline*-Gehgeschwindigkeit bei 2,11 Fuß/Sekunde. In den folgenden 8 Wochen stieg diese durchschnittliche Gehgeschwindigkeit um ca. 0,24 Fuß/Sekunde. Im weiteren Verlauf der Studie nahm die Gehgeschwindigkeit kontinuierlich ab, was allerdings den zu erwarteten Abnahmeraten der Gehgeschwindigkeit bei MS-Patienten entspricht. Mehr als 70% der Studienteilnehmer erreichten die 2-Jahres Periode mit einer mittleren Gehgeschwindigkeit, die über dem durchschnittlichen Ausgangswert lag. Dies zeigt, dass trotz des Fortschreitens der Erkrankung und damit der Verschlechterung der Gehfähigkeit die Gehgeschwindigkeit relativ konstant bleibt. Erst ab der Woche 250 lag die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit knapp unter der an *Baseline* gemessenen Geschwindigkeit, allerdings hatten nur sehr wenige Patienten diesen Zeitpunkt erreicht.

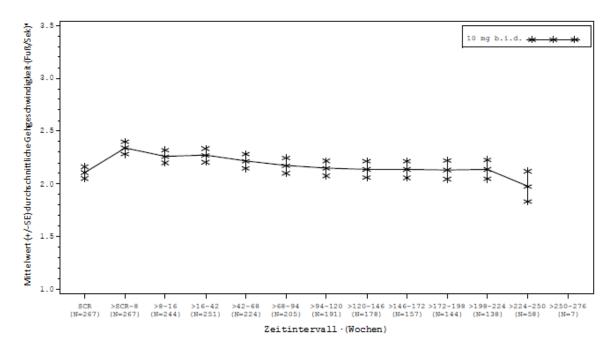


Abbildung 110: Mittelwert der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit (Fuß/ Sekunde) über die Zeit, basierend auf dem T25WF

## **F204 EXT:**

Wie in Abbildung 111 dargestellt, lag die durchschnittliche *Baseline* Gehgeschwindigkeit bei 2,33 Fuß/Sekunde. In den folgenden 8 Wochen stieg diese durchschnittliche Gehgeschwindigkeit um ca. 0,27 Fuß/Sekunde. Im weiteren Verlauf der Studie nahm die Gehgeschwindigkeit kontinuierlich ab, was allerdings den zu erwarteten Abnahmeraten der Gehgeschwindigkeit bei MS-Patienten entspricht. In Woche 94 lag die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit etwa auf dem gleichen Level wie die an der *Baseline* gemessene Geschwindigkeit. Dies zeigt, dass trotz des Fortschreitens der Erkrankung und damit der Verschlechterung der Gehfähigkeit die Gehgeschwindigkeit relativ konstant bleibt.

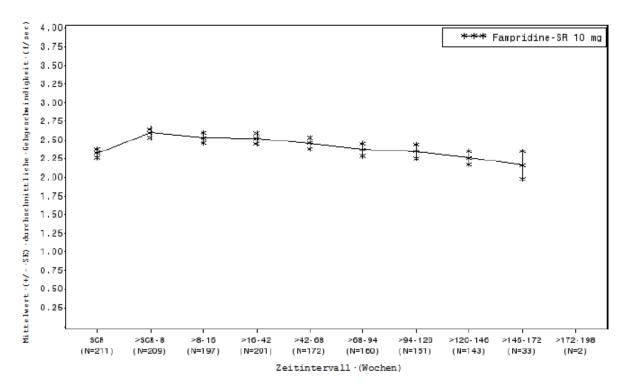


Abbildung 111: Mittelwert der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde) über die Zeit, basierend auf dem T25FW

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

# 4.3.2.3.3.1.3 Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12 – 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 4-119: Operationalisierung von "Veränderung der Gehfähigkeit, gemessen durch die MSWS-12" - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Finkelstein 2008	Durchschnittliche Veränderung des MSWS-12, eine durch den Patienten zu evaluierende 12-Punkte-Skala, mittels derer der Patient das Ausmaß seiner Geheinschränkung während der letzten zwei Wochen bewertet, gemessen jeweils am ersten (Baseline) Besuch, in Woche 6 und Woche 12 (letzten Besuch) der Patienten.
MS-F202	Durchschnittliche Veränderung des MSWS-12, eine durch den Patienten zu evaluierende 12-Punkte-Skala, mittels derer der Patient das Ausmaß seiner Geheinschränkung bezüglich täglicher Aktivitäten bewertet, gemessen jeweils am ersten ( <i>Baseline</i> ) und letzten Besuch ( <i>last visit</i> ) der Patienten.
MS-F203	Durchschnittliche Veränderung des MSWS-12, eine durch den Patienten zu evaluierende 12-Punkte-Skala, mittels derer der Patient das Ausmaß seiner Geheinschränkung bezüglich täglicher Aktivitäten bewertet, gemessen jeweils am ersten ( <i>Baseline</i> ) und letzten Besuch ( <i>last visit</i> ) der Patienten.
MS-F204	Durchschnittliche Veränderung des MSWS-12, eine durch den Patienten zu evaluierende 12-Punkte-Skala, mittels derer der Patient das Ausmaß seiner Geheinschränkung bezüglich täglicher Aktivitäten bewertet, gemessen jeweils am ersten ( <i>Baseline</i> ) und letzten Besuch ( <i>last visit</i> ) der Patienten.

T25FW: Timed 25 Foot Walk Test

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12 "- weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
Finkelstein et al. (2008)	nein	unklar*	nein	nein

Das Verzerrungspotenzial für die Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 kann Abschnitt 4.3.1.3.1.4 entnommen werden.

Die MSWS-12 ist eine Bewertungsskala, die 12 Punkte täglicher Mobilitätsaktivitäten misst und die Perspektive der Patienten mit psychometrischen Methoden kombiniert. Die Skala misst den durch den Patienten selbst zu beurteilenden, durch MS beeinflussten Gehstatus der vorausgegangenen zwei Wochen.

Die Operationalisierung des Endpunktes ergibt sich formal als: Veränderung des MSWS-12 = Wert der letzten Beobachtung (last visit) minus Wert der ersten Beobachtung (Baseline).

aufgrund mangelnder Darstellung

Das Verzerrungspotenzial für den zu bewertenden Endpunkt "Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12" ist in der Studie von Finkelstein 2008 aufgrund des generellen Verzerrungspotenzials der Studien als hoch einzuschätzen.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für "Veränderung der Gehfähigkeit, gemessen durch die MSWS-12" – weiter Untersuchungen

Studie	N	Baseline Mittelwert (SD)	Besuch in Woche 6 Mittelwert (SD)	Letzter Besuch Mittelwert (SD)	Veränderung Mittelwert (SD)
Finkelstein 2008	12	47,1 (9,0)	39,8 (13,6)	47,1 (12,0)*	
MS-F202°					
Placebo	44	77,08 (15,968)		72,87 (17,606)#	-4,12 (14,638)
Fampyra	50	76,50 (16,291)		71,03 (17,509)	-5,48 (16,313)
Fampyra- <i>Responder</i>	18	75,81 (17,723)		64,470 (19,625)	-11,11 (21,935)
MS-F203°					
Placebo	64	70,34 (21,663)		71,09 (20,290)	0,75 (11,477)
Fampyra	204	72,15 (17,432)		69,81 (19,824)	-2,34 (12,198)
Fampyra- <i>Responder</i>	73	72,39 (16,046)		66,29 (18,677)	-6,10 (12,898)
MS-F204°					
Placebo	103	69,69 (21,846)		70,98 (23,018)	1,28 (11,716)
Fampyra	112	74,71 (17,672)		72,05 (18,672)	-2,66 (12,256)
Fampyra- <i>Responder</i>	49	72,92 (18,390)		66,63 (18,335)	-6,29 (14,083)

<sup>\*</sup> Wilcoxon-Rangsummentest (Vorher- / Nachher-Vergleich) p=0,84  $\,^{\circ}$  In den Fampyra-Studien wurden jeweils die Studienpopulation mit einem EDSS-Wert von 4-7 betrachtet.; # N=43

Wie in Tabelle 4-121 dargestellt lag die durchschnittliche Gehfähigkeit, gemessen durch die MSWS-12, zu Beginn der Studie von Finkelstein bei 47,1. In den folgenden 6 Wochen verbesserte sich die patientenberichtete Gehfähigkeit im Mittel auf 39,8. Im weiteren Verlauf der Studie nahm die Verbesserung der Gehfähigkeit wieder ab und erreichte den Ausgangswert von 47,1. Die Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 zeigen, dass sich die patientenberichtete Gehfähigkeit anhand des MSWS-12 jeweils unter der Fampyra-Behandlung verbessert. In der MS-F202 verringerte sie sich um 5,48, in der MS-F203 um 2,34 und in der MS-F204 um 2,66 Punkte. Die Fampyra-Responder verbessern sich sogar um 11,11, bzw. um 6,10 und um 6,29 Punkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

# 4.3.2.3.3.1.4 Subject Global Impression (SGI, Langzeit) – 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 4-122: Operationalisierung von "Subject Global Impression (SGI, Langzeit)"-weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MS-F202 EXT	Durchschnittlicher SGI (7-Punkte-Skala zur Messung der patientenberichteten Auswirkung der Studienmedikation auf das physische Wohlbefinden in der vorangegangenen Woche) (1 schrecklich [terrible] – 7 erfreut [delighted])
MS-F203 EXT	Durchschnittlicher SGI (7-Punkte-Skala zur Messung der patientenberichteten Auswirkung der Studienmedikation auf das physische Wohlbefinden in der vorangegangenen Woche)  (1 schrecklich [terrible] – 7 erfreut [delighted])
MS-F204 EXT	Durchschnittlicher SGI (7-Punkte-Skala zur Messung der patientenberichteten Auswirkung der Studienmedikation auf das physische Wohlbefinden in der vorangegangenen Woche)  (1 schrecklich [terrible] – 7 erfreut [delighted])

T25FW: Timed 25 Foot Walk Test

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für "Subject Global Impression (SGI, Langzeit)"-weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
MS-F202 EXT	nein	nein	nein	nein
MS-F203 EXT	nein	nein	nein	nein

Der SGI-Fragebogen basiert auf einer 7-Punkte-Skala, anhand welcher die Patienten, bezogen auf ihr physisches Wohlbefinden, den Effekt der Studienmedikation im Laufe der vorangegangenen Wochen beurteilen. Die möglichen Antworten waren dabei: schrecklich (terrible, 1), unglücklich (unhappy, 2), meistens unzufrieden (mostly dissatisfied, 3), neutral/gemischt (neutral/mixed, 4), meistens zufrieden (mostly satisfied, 5), zufrieden (pleased, 6) und erfreut (delighted, 7). Je höher der Wert ist, desto zufriedener war der Patient mit seiner Behandlung.

Die Operationalisierung ergibt sich formal als:

Durchschnittlicher SGI=Summe der durchschnittlich erhobenen Beobachtungen zum Besuchszeitpunkt / Anzahl der Besuche

Da alle drei Studien einarmige Studien waren, fand zu keiner Zeit eine Verblindung statt. Des Weiteren ist hier in allen drei Studien zu beobachten, dass die Anzahl der Patienten, auf der die Ergebnisse basieren, mit fortschreitender Zeit immer kleiner wird. Da somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass dadurch etwa nur noch Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, die aufgrund ihres besseren Gesundheitsstatus motivierter sind, den Untersuchungsplan einzuhalten, ist hier eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht gegeben. Die Aussagekraft wird hier also als niedrig eingestuft.

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.

#### **F202 EXT:**

In Abbildung 112 ist der Mittelwert des SGI über die Zeit aus Studie MS-F202 EXT dargestellt. In der Studie MS-F202 konnte gezeigt werden, dass die niedrigste Dosis von Fampyra (10 mg) in ihrer Sicherheit und Wirksamkeit äquivalent zu den Dosierungen 15 mg und 20 mg ist. Die Zeitpunkte 0-15 stellen die Analyse-Zeitfenster dar, wobei die Anzahl der Patienten nur für die Gruppe der Patienten, die 10 mg Fampyra erhielten, dargestellt wird:

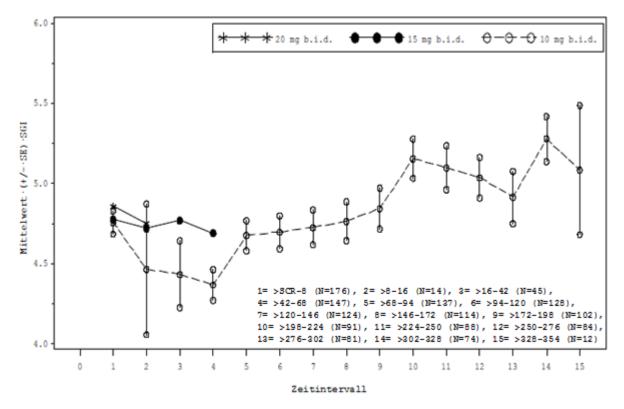


Abbildung 112: Mittelwert des SGI über die Zeit (MS-F202 EXT)

Es konnte kein offensichtlicher Trend des SGI beobachtet werden, obwohl es eine Tendenz zur Verbesserung über die Zeit gab. Diese ist allerdings schwer zu interpretieren, da die Patientenzahlen vor allem zu den späteren Zeitpunkten sehr klein wurden. Der mittlere SGI für die Dosis 10 mg reichte über den ganzen Zeitraum der Studie von ca. 4,4 bis 5,3, was bedeutet, dass der SGI in Bezug auf die Behandlungseffekte während der Studie größtenteils "neutral/gemischt" oder "meistens zufrieden" war.

## **F203 EXT:**

In Abbildung 113 ist der Mittelwert des SGI über die Zeit aus Studie MS-F203 EXT dargestellt.

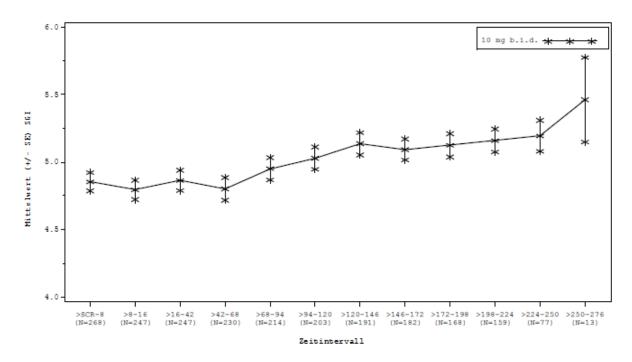


Abbildung 113: Mittelwert des SGI über die Zeit (MS-F203 EXT)

Es konnte kein deutlicher Trend des SGI beobachtet werden, obwohl es eine Tendenz zur Verbesserung über die Zeit gab. Diese ist allerdings schwer zu interpretieren, da die Patientenzahlen vor allem zu den späteren Zeitpunkten zu klein wurden. Der mittlere SGI reichte über den gesamten Zeitraum der Studie von ca. 4,8 bis 5,5, was bedeutet, dass der SGI in Bezug auf die Behandlungseffekte während der Studie größtenteils "neutral/gemischt", "meistens zufrieden" oder "zufrieden" war.

#### **F204 EXT:**

In Abbildung 114 ist der Mittelwert des SGI über die Zeit aus Studie MS-F204 EXT dargestellt:

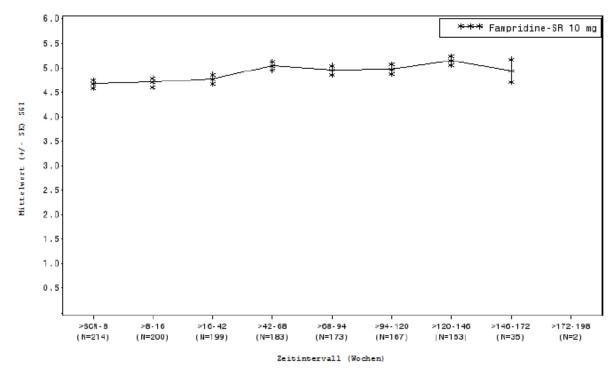


Abbildung 114: Mittelwert des SGI über die Zeit (MS-F204 EXT)

Es konnte kein deutlicher Trend des SGI beobachtet werden. Die leichte Tendenz zur Verbesserung über die Zeit ist schwer zu interpretieren, da die Patientenzahlen vor allem zu den späteren Zeitpunkten zu klein wurden. Der mittlere SGI reichte über den ganzen Zeitraum der Studie von ca. 4,7 bis 5,1, was bedeutet, dass der SGI zu den Behandlungseffekten während der jeweiligen vorhergehenden Woche größtenteils "neutral/gemischt", "meistens zufrieden" oder "zufrieden" war.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

# 4.3.2.3.3.1.5 Clinician Global Impression (CGI, Langzeit) – 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 4-124: Operationalisierung von "Clinician Global Impression (CGI, Langzeit)"weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MS-F202 EXT	CGI zum Ende der Behandlungsphase verglichen mit <i>Screening</i> (7-Punkte-Skala zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie vs. vor Therapie: $1 = \text{stark}$ verbessert $-7 = \text{stark}$ verschlechtert)
MS-F203 EXT	CGI zum Ende der Behandlungsphase verglichen mit <i>Screening</i> (7-Punkte-Skala zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie vs. vor Therapie: 1 = stark verbessert – 7 = stark verschlechtert)
MS-F204 EXT	CGI zum Ende der Behandlungsphase verglichen mit <i>Screening</i> (7-Punkte-Skala zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten nach Studientherapie vs. vor Therapie: 1 = stark verbessert – 7 = stark verschlechtert)

T25FW: Timed 25 Foot Walk Test

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für "Clinician Global Impression (CGI, Langzeit)"weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
MS-F202 EXT	nein	nein	nein	nein
MS-F203 EXT	nein	nein	nein	nein
MS-F204 EXT	nein	nein	nein	nein

Der CGI zum Ende der Behandlungsphase basiert auf einer 7-Punkte-Skala, welche zur Messung des ärztlichen Gesamteindrucks der Veränderungen im neurologischen Status und Allgemeinzustand des Patienten unter Behandlung im Vergleich zum Screening dient. Hierbei werden durch den Arzt der neurologische Status und der generelle Gesundheitszustand während der Studienteilnahme bewertet. Je niedriger der Wert auf der 7-Punkte Skala ist, desto besser ist, laut Arzt, die Therapie für den Patienten. Die Skala enthielt die folgenden Punkte: Stark verbessert (very much improved, 1), verbessert (much improved, 2), minimal verbessert (minimally improved, 3), keine Veränderung (no change, 4), minimal verschlechtert (minimally worse, 5), verschlechtert (much worse, 6) und stark verschlechtert (very much worse, 7).

Da alle drei Studien einarmige Studien waren, fand zu keiner Zeit eine Verblindung statt. Des Weiteren ist hier in allen drei Studien zu beobachten, dass die Anzahl der Patienten, auf der die Ergebnisse basieren, mit fortschreitender Zeit immer kleiner wird. Da somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass dadurch nur noch Patienten in die Analyse eingeschlossen werden, die aufgrund ihres besseren Gesundheitsstatus motivierter sind den Untersuchungsplan einzuhalten, ist hier eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht gegeben. Die Aussagekraft wird hier also als niedrig eingestuft.

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.

## **F202 EXT:**

In Abbildung 115 ist der Mittelwert des CGI über die Zeit aus Studie MS-F202 EXT dargestellt.

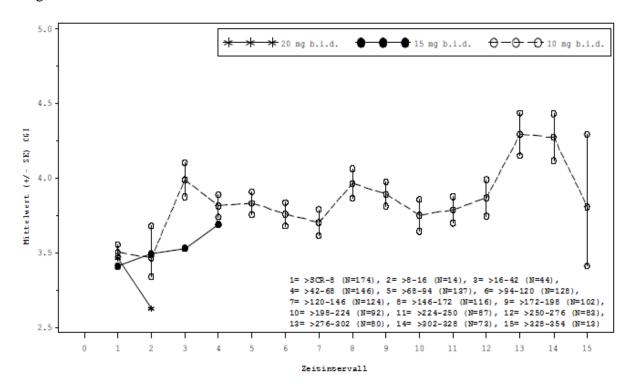


Abbildung 115: Mittelwert des CGI über die Zeit (MS-F202 EXT)

Es konnte kein deutlicher Trend des CGI beobachtet werden. Allerdings ist dies schwer zu interpretieren, da die Patientenzahlen vor allem zu den späteren Zeitpunkten zu klein werden. Der mittlere CGI reichte über den ganzen Zeitraum der Studie von ca. 3,4 bis 4,3, was bedeutet, dass der CGI zu den Behandlungseffekten im Vergleich zu der *Baseline* größtenteils "keine Veränderung" aufwies oder "minimal verbessert" war.

## **F203 EXT:**

In Abbildung 116 ist der Mittelwert des CGI über die Zeit aus Studie MS-F203 EXT dargestellt.

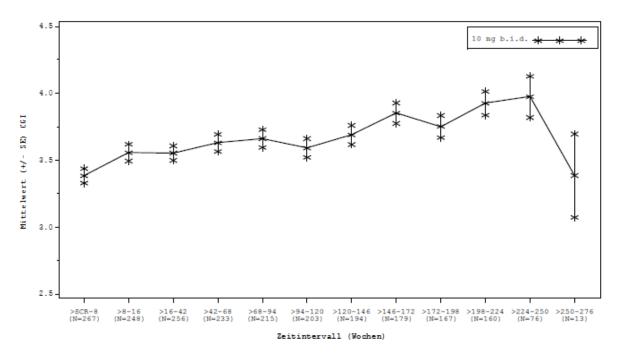


Abbildung 116: Mittelwert des CGI über die Zeit (MS-F203 EXT)

Es konnte kein deutlicher Trend des CGI beobachtet werden. Allerdings ist dies schwer zu interpretieren, da die Patientenzahlen vor allem zu den späteren Zeitpunkten zu klein werden. Der mittlere CGI reichte über den ganzen Zeitraum der Studie von ca. 3,4 bis 4,0, was bedeutet, dass der CGI zu den Behandlungseffekten im Vergleich zu der *Baseline* größtenteils "kein Veränderung" aufwies oder "minimal verbessert" war.

### **F204 EXT:**

In Abbildung 117 ist der Mittelwert des CGI über die Zeit aus Studie MS-F204 EXT dargestellt.

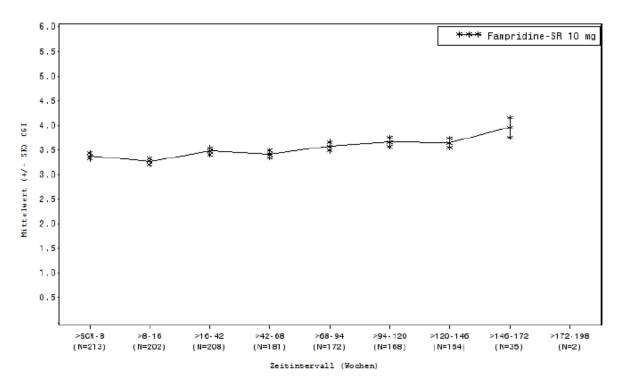


Abbildung 117: Mittelwert des CGI über die Zeit (MS-F204 EXT)

Es konnte kein deutlicher Trend des CGI beobachtet werden. Die Veränderung des CGI über die Zeit ist allerdings schwer zu interpretieren, da die Patientenzahlen vor allem zu den späteren Zeitpunkten zu klein werden. Der mittlere CGI reichte über den ganzen Zeitraum der Studie von ca. 3,3 bis 4,0, was bedeutet, dass der CGI zu den Behandlungseffekten im Vergleich zu der *Baseline* größtenteils "kein Veränderung" zeigte oder "minimal verbessert" war.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

## 4.3.2.3.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-126: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"- weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MS-F202 EXT	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
MS-F203 EXT	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
MS-F204 EXT	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben
	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil an Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben

T25FW: Timed 25 Foot Walk Test

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte für "Unerwünschte Ereignisse"- nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
MS-F202 EXT	nein	ja	nein	nein
MS-F203 EXT	nein	ja	nein	nein
MS-F204 EXT	nein	ja	nein	nein

"Unerwünschte Ereignisse" wurden in den drei Erweiterungsstudien operationalisiert durch die "Gesamtrate unerwünschter Ereignisse", die "Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse" und "Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse".

Dabei sind diese drei Punkte operationalisiert durch jeweils den Anteil an Patienten die ein unerwünschtes Ereignis oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben, oder die die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben.

Da alle drei Studien einarmige Studien waren, fand zu keiner Zeit eine Verblindung statt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird die Aussagekraft hier als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-128:Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" - weitere Untersuchungen

	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)
MS-F202 EXT*	166 (93.8%)	53 (29.9%)	27 (15.3%)
MS-F203 EXT	264 (98.1%)	94 (34.9%)	37 (13.8%)
MS-F204 EXT	205 (95.8%)	39 (18.2%)	7 (3.3%)

<sup>\*</sup> Nur die Daten der 10 mg b.i.d. Dosisgruppe wurden betrachtet

In der Studie MS-F202 EXT waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der 10 mg Dosisgruppe Harnwegsinfektionen (41,8% der Patienten), Stürze (36,7% der Patienten), und Schlaflosigkeit (20,3% der Patienten). In den Studien MS-F203 EXT und MS-F204 EXT waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Harnwegsinfektionen (41,6% bzw. 41,1% der Patienten), Stürze (39,8% bzw. 35,0%) und MS-Schübe (32,3% bzw. 28,5% der Patienten). Diese Ereignisse waren allerdings aufgrund der Daten der Doppelblindstudien zu erwarten.

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 4.3.1.3.1.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in den Publikation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine angegeben wurden.

## 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

# Ergebnisse zum Zusatznutzen von Fampyra gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Physiotherapie:

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben, wurden mittels systematischer bibliografischer Literaturrecherche vier Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Physiotherapie identifiziert, die den definierten Kriterien entsprachen. Zwei der vier Studien waren RCT. Anhand folgender Endpunkte wurde die Wirksamkeit von Fampyra gegenüber der Wirksamkeit der Physiotherapie-Behandlung gegenübergestellt.

### Veränderung der Gehzeit im T25FW:

Die Population der Studie von Broekmans et al (2010) und von Vikman et al. (2008) erreichte eine Verbesserung im T25FW um 0,3 Sekunden, die Population von Finkelstein et al (2008) eine Verbesserung im T25FW um 2,5 Sekunden. In der Publikation von Broekmans 2011 werden die Ergebnisse des T25FW nicht quantitativ angegeben. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass es in allen Gruppen keine signifikante Veränderung der Gehzeiten des T25FW gab. Die mit Fampyra behandelten Patienten zeigten in den Studien MS-F202, MS-F203 bzw. MS-F204 eine Verbesserung der Gehzeit von 0,13, 1,18, Sekunden bzw. 1,55 Sekunden. Insbesondere die Fampyra-*Responder* profitierten von der Behandlung mit Fampyra und verbesserten sich um 2,65 Sekunden (Studie MS-F203), 2,73 Sekunden (Studie MS-F204) und in der Studie MS-F202 sogar um 3,13 Sekunden.

### Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12:

Eine nicht-kontrollierte Physiotherapie-Studie (Finkelstein) berichtet die Veränderung der Gehfähigkeit anhand des MSWS-12. Die Patienten in der Physiotherapie-Studie hatten einen Ausgangswert von 47,1; Patienten unter Fampyra-Behandlung hatten einen deutlich schlechteren Ausgangswert: In der MS-F202-Studie lag er bei 76,50, in der MS-F203: 72,15 und in der MS-F204: 74,71. Nach 6 Wochen verbesserte sich bei Finkelstein bei der Physiotherapie-Behandlung die patientenberichtete Gehfähigkeit im Mittel auf 39,8. Im weiteren Verlauf der Studie nahm die Verbesserung der Gehfähigkeit wieder ab und erreichte den Ausgangswert von 47,1. Die Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 zeigen, dass sich die patientenberichtete Gehfähigkeit anhand des MSWS-12 verglichen mit dem Ausgangswert jeweils unter der Fampyra-Behandlung verbessert d.h. im Gegensatz zu der Publikation von Finkelstein nicht auf den Ausgangswert zurückfällt. In der MS-F202 verbesserte sie sich um 5,48, in der MS-F203 um 2,34 und in der MS-F204 um 2,66 Punkte. Die Fampyra-Responder verbessern sich sogar um 11,11, 6,10 bzw. 6,29 Punkte.

## Ergebnisse zum Nutzen - Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Fampyra

Um die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung zu untersuchen, wurden die offenen Langzeitstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 Ext hinzugezogen. Patienten, die die doppelblinden, placebokontrollierten Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 abgeschlossen hatten, wurden in den offenen Langzeitstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 EXT mit Fampyra weiterbehandelt.

### Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde):

Die Ergebnisse für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (Fuß/Sekunde)" zeigen, dass die Gehgeschwindigkeit gemessen mit dem T25FW in den ersten 8 Wochen der Behandlung ansteigt und dann kontinuierlich leicht abnimmt. Mehr als 70% der Studienteilnehmer in der Studie MS-F203 EXT erreichten die 2-Jahres Periode mit einer mittleren Gehgeschwindigkeit, die über dem durchschnittlichen Ausgangswert lag. Bedenkt man aber, dass eine relevante Abnahme der Gehgeschwindigkeit schon aufgrund der Erkrankungsprogression zu erwarten ist, lässt die Tatsache, dass die Gehgeschwindigkeit bei einem signifikanten Anteil der Patienten noch nach 2 Jahren über dem Ausgangswert lag, darauf schließen, dass die Patienten auch langfristig von der Therapie mit Fampyra profitieren. Dabei gilt es auch zu berücksichtigen, dass die Patienten in den Studien bereits zu Beginn relativ hohe EDSS-Werte von 5,6-6,0 hatten, also bereits an der Grenze zur Abhängigkeit vom Rollstuhl standen.

Obwohl die mittlere Differenz der Gehgeschwindigkeit versus Ausgangswert in allen Studien langsam zurückging, ist diese graduelle Abnahme der Gehgeschwindigkeit konsistent mit der Progredienz der MS und der damit assoziierten Zunahme des Behinderungsgrades.

#### SGI und CGI:

In Bezug auf den SGI und den CGI gab es in allen Studien eine Tendenz zur Verbesserung über die Zeit.

### Unerwünschte Ereignisse:

In Bezug auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann festgehalten werden, dass in den Langzeitstudien keine neuen Sicherheitsbedenken für den langfristigen Verbrauch von Fampyra auftraten.

## 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.

Um die Aussagekraft der Nachweise in diesem Dossier bewerten zu können, muss noch einmal hervorgehoben werden, dass es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der

zweckmäßigen Vergleichstherapie um gänzlich unterschiedliche Behandlungsansätze handelt. Die in klinischen Studien protokollgemäß untersuchte medikamentöse Therapie mit Fampyra wird mit einem nicht medikamentösen Verfahren, der Physiotherapie, verglichen. Grund hierfür ist, dass eine allgemein anerkannte und zugelassene medikamentöse Therapie, die direkt auf der Ebene der gestörten Nervenfaserfunktion ansetzt, bisher nicht verfügbar war und für andere medikamentöse Behandlungsformen, wie z.B. Spasmolytika oder DMTs, keine Zulassung speziell zur Verbesserung der Gehfähigkeit vorliegt. Dahingegen können Physiotherapieprogramme mittels Gang- und Balancetraining, Steigerung der Muskelkraft und der muskulären Ausdauer sowie Tonusreduktion von Muskeln beim Vorliegen einer Spastik bei MS-Patienten in klinisch relevantem Ausmaß die Gehfähigkeit verbessern und werden daher vom NICE, dem Ärztlichen Beirat der DMSG, und anderen zur Behandlung der Gehfähigkeit bei MS empfohlen (National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2003, Henze, 2004, Multiple Sclerosis Society, 2011, Wiles et al., 2001).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fampyra gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Physiotherapie, lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich über den einzigen potentiellen Brückenkomparator "Placebo" war nicht möglich. Es wurden zwar Physiotherapie-Studien identifiziert, die eine nicht-behandelte Kontrollgruppe hatten, allerding ist eine Nicht-Behandlung nicht mit einer Placebo-Behandlung gleichzusetzen. Daher wird der Nutzen von Fampyra qualitativ dem der Physiotherapie gegenübergestellt. Anzumerken sei an dieser Stelle, dass die Evidenzlage zum Nutzen der Physiotherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten recht beschränkt ist. Die meisten Studien haben eine geringe Patientenzahl und werden in lediglich einer Praxis durchgeführt. Die Verallgemeinerbarkeit (externe Validität) der berichteten Ergebnisse ist somit fraglich. Weiterhin besteht generell für nicht-medikamentöse Interventionen, deren Wirksamkeit seit Jahrzehnten anerkannt ist, das Problem, dass ihr Nutzen nie nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen wurde. Im Gegensatz die innerhalb standardisierten Regularien zu Studien. der Arzneimittelprüfungen geplant und durchgeführt werden, besteht bei Physiotherapie-Studien eine größere Wahrscheinlichkeit für eine selektive Publikation ihrer Ergebnisse (Publication Bias). Ein solcher Bias würde sich hinsichtlich des Nutzens der Physiotherapie eher in Richtung einer Überschätzung des Effektes der Physiotherapie auswirken.

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit Fampyra sind randomisierte, kontrollierte Studien der Phasen II und III und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Bei allen Studien handelt es sich um doppelblinde Studien. Die Studien beinhalten einen direkten Vergleich gegen Placebo – aktivkontrollierte RCT wurden in Absprache mit den Zulassungsbehörden nicht durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.2.1). Das verblindete Studiendesign erlaubte einen identischen Behandlungs- und Bewertungsprozess der Patienten in beiden Behandlungsgruppen und ist die Basis für die Vermeidung systematischer Verzerrungen und demzufolge die Voraussetzung für valide Resultate.

In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Fampyra gegenüber Placebo basierend auf einer umfassenden Meta-Analyse dargelegt und damit die positive Risiko-Nutzen-

Bewertung der Zulassungsbehörden auf höchster Evidenzstufe untermauert (European Medicines Agency, 2011).

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Der Endpunkt "Kontinuierliche Response im T25FW" war primärer Endpunkt in den RCT mit Fampyra. Als Response-Endpunkt, der eine kontinuierliche Verbesserung der Gehfähigkeit beim einzelnen Patienten abbildet und zudem mit der validierten patientenberichteten MSWS-12 Skala korreliert, beinhaltet er bereits ein Kriterium für Relevanz auf individueller Patientenebene. Des Weiteren stellt der Endpunkt Gehgeschwindigkeit im T25FW, operationalisiert als "Prozentuale Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)", und als "Anteil der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW" ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Auch diese beiden Endpunkte korrelieren mit dem patientenrelevanten sekundären Endpunkt MSWS-12. Eine 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit gilt als klinisch relevant (Hoogervorst et al., 2004, Kaufman et al., 2000, Kragt et al., 2006, Schwid et al., 2002, van Winsen et al., 2010). Weitere patientenrelevante Endpunkte sind die Subject Global Impression (SGI) und die Clinician Global Impression (CGI). Sie spiegeln den Einfluss der Medikation auf das subjektive physische Wohlbefinden des Patienten (SGI), sowie die Veränderungen des neurologischen Status (CGI) wieder. Der Nutzen von Fampyra wurde im Rahmen dieses Dossiers stets auch im Kontext der klinischen Relevanz betrachtet. Die Veränderung der Muskelkraft (LEMMT-Score) wurde ergänzend im Dossier beschrieben, geht aber nicht in die Nutzenbewertung ein, aufgrund der nicht offensichtlichen Patientenrelevanz.

- Einfluss der Medikation auf das subjektive physische Wohlbefinden
- Veränderungen des neurologischen Status im Vergleich zum Ausgangswert (Einschätzung des behandelnden Arztes)

Die Zahl der "unerwünschten (schwerwiegenden) Ereignisse" mit den daraus resultierenden Studienabbrüchen steht für die Sicherheit und Verträglichkeit/Akzeptanz der Therapie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist in allen Fällen niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2); bei allen Studien waren sowohl Patienten als auch Behandler verblindet. Des Weiteren finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Im Hinblick auf Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Fampyra anhand doppel-blinder, randomisierter, placebokontrollierter Studien hohe Validität und Aussagekraft.

Um eine gleichwertige Beweissicherheit auch für die Nachweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erzielen, war die Selektion der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf RCT beschränkt worden. Aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Studien (es konnte nur eine RCT identifiziert werden, die Ergebnisse für den wichtigsten Endpunkt "Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten", gemessen mit dem T25FW

abbilden), wurde auf eine ältere, umfassendere Suche und damit weitere nicht-randomisierte und nicht-vergleichende Studien zurückgegriffen. Die Beweissicherheit solcher Studien ist generell geringer einzustufen.

Im Bereich der Physiotherapie sind placebokontrollierte Studien aufgrund der Art der Intervention nicht durchführbar. Wie bereits erläutert, kann eine "Nicht-Behandlung" einer Behandlung mit "Placebo" aufgrund zu erwartender Placeboeffekte nicht gleichgesetzt werden. Ein adjustierter indirekter Vergleich kann daher nicht durchgeführt werden.

Die vorliegende Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Fampyra bemüht sich, den Anforderungen und der geforderten Struktur des Dossiers soweit wie möglich gerecht zu werden. Aus den oben genannten Gründen konnten keine direkten oder einfache adjustierte Vergleiche mit der Vergleichsbehandlung auf der Basis von RCT zum Nachweis des Zusatznutzens von Fampyra herangezogen werden. Um dennoch den vorhandenen Zusatznutzen gegenüber Physiotherapie zu quantifizieren, musste auf einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zurückgegriffen werden, d.h. die Ergebnisse wurden transparent qualitativ gegenübergestellt.

Als Nachweise zum Nutzen von Fampyra gegenüber Placebo,sind drei randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studien der Evidenzstufe Ib, die sowohl studien- als auch endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotential haben, geeignet um Nutzenbelege abzuleiten.

Die Nachweise zum Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie weisen eine hohe Beweisunsicherheit auf, da die Kontrollgruppe fehlt oder die Behandlungsgruppen nicht verblindet sind.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den zu vergleichenden Therapieoptionen ist zumindest geeignet, um Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Fampyra abzuleiten.

# 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. 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.

MS tritt im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen früh auf und ist die häufigste neurologische Erkrankung im frühen Erwachsenenalter: Die meisten MS-Patienten werden vor ihrem 30. Geburtstag erstmals diagnostiziert und die Mehrheit der Erkrankten ist zwischen 35 und 49 Jahre alt (Kobelt, 2009).

Durch das häufig frühe Auftreten von Behinderungen, insbesondere oftmals starken Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit, ist die klinische und ökonomische Belastung durch MS hoch (Asch, 2011, Halper und Ross, 2010, Harris et al., 2008, Hartung, 2011). Entsprechend werden in Nutzen-Studien wirksame Therapien zur Verbesserung der Mobilität und der Funktion der unteren Extremitäten immer wieder als höchste Priorität bezeichnet. Gehbehinderungen stellen dabei aus Sicht der MS-Patienten eine der einschränkendsten Belastungen dar (Heesen et al., 2008). Mobilitätsverlust und die damit verbundenen Einschränkungen im Alltag werden von Betroffenen als größte Bürde gesehen (Asch, 2011, Halper und Ross, 2010). Die im Verlauf der Erkrankung zunehmende Einschränkung der Mobilität und Vitalität bleibt dabei ein Schlüsselproblem (Hemmett et al., 2004) und betrifft etwa 50% der Patienten nach 8-10 Jahren (Confavreux et al., 2000).

Eine Therapie, die direkt die pathologischen Ursachen einer Gehbehinderung – die gestörte Reizweiterleitung am demyelinisierten Axon - behandelt und damit die Gehfähigkeit verbessert, gab es bisher nicht. Das Gehen ist eine komplexe Funktion, die verschiedene funktionelle Systeme einbindet und beeinhaltet wie z. B. motorische, sensorische, visuelle, zerebelläre und vestibuläre Systeme. Eine Demyelinisierung der Axone in den verschiedenen Systemen führt zu einer verlangsamten Weiterleitung der Aktionspotentiale aufgrund des vermehrten Kalium-Ausstroms an den freigelegten Kalium-Kanälen. Dies kann zu Einschränkungen in der Gehfähigkeit führen.

Fampyra ist eine Retard-Formulierung mit konstanter, verlängerter Freisetzung des Wirkstoffs 4-Aminopyridin (Fampridin). Fampyra ist "zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung (EDSS 4-7)" indiziert (Biogen Idec Ltd, 2011) und ist damit das erste und das einzige zugelassene Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen MS-Patienten.

Frühe klinische Studien zur Wirksamkeit wurden mit einer mit 4-Aminopyridin-Pulver gefüllten Gelatinekapsel zur sofortigen Freisetzung durchgeführt (Solari et al., 2002). Die

Retard-Formulierung von Fampyra wurde eigens entwickelt, um das pharmakokinetische Profil von 4-Aminopyridin (4-AP) zu verbessern und die sichere und wirksame Dosierung von 4-AP zu gewährleisten.

Fampyra wirkt durch Blockade von Kaliumkanälen direkt in demyelinisierten Axonen, reduziert den Ionenverlust durch diese Kanäle und stellt so die Fähigkeit des Axons zur Fortleitung von Aktionspotentialen wieder her (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2 und Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Diese Wirkung kann die durch die MS enstandenen neurologischen Funktionsausfälle verbessern; für die Verbesserung der Gehbehinderung wurde dies in großen pivotalen Studien zu Fampyra nachgewiesen. Die Studien zeigten anhand eines international anerkannten, validierten und objektiven klinischen Endpunktes (Gehgeschwindigkeit im T25FW) in Verbindung mit dem *patient reported outcome* MSWS-12 (European Medicines Agency, 2011), objektiv wie subjektiv relevante Verbesserungen in etwa einem Drittel der mit Fampyra behandelten Patienten. Die Verbesserungen waren unabhängig von der MS Verlaufsform (schubförmig vs progredient) und von der Schwere der Behinderung zu Therapiebeginn. Mit Fampyra steht zum ersten Mal eine MS-Behandlung zur Verfügung, die einen nachgewiesen positiven Effekt auf die zentrale Körperfunktion der Gehfähigkeit für MS-Patienten des gesamten klinischen Spektrums hat.

Damit Fampyra seine Wirkungsweise erzielen kann, muss gewährleistet sein, dass das betroffene Axon strukturell intakt ist. Da im Verlauf der MS degenerative Prozesse einsetzen, die letztendlich zur Zerstörung des Axons führen können, ist dies zumeist nur über einen begrenzten, aber in der Regel mehrjährigen Zeitraum gegeben. Eine Voraussage eines Ansprechens eines bestimmten Symptoms (wie z. B. der Gehfähigkeit) auf die Gabe von Fampyra bei MS-Patienten ist daher nicht möglich.

# Statistisch signifikanter Nutzen von Fampyra bezüglich aller getesteten Zielvariablen zur Wirksamkeit

Im Rahmen der Zulassung (conditional approval, bedingte Zulassung) wurde bestätigt, dass Fampyra bei der Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Erwachsenen mit MS ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Eine bedingte Marktzulassung wird für ein medizinisches Produkt mit positiver Nutzen-Risikoeinschätzung erteilt, das eine medizinische Versorgungslücke anspricht. Dies setzt voraus, dass die Vorteile für die öffentliche Gesundheitsversorgung die Risiken überwiegen, die mit der noch unvollständigen Datenlage einhergehen. Eine bedingte Marktzulassung ist jährlich zu erneuern. Zu den Bedingungen der Marktzulassung für Fampyra gehört die Empfehlung des Ausschusses, dass Biogen Idec die langfristigen Vorteile und Sicherheitseigenschaften des Medikaments in einer weiteren Studie untersucht. Insbesondere soll die Studie Informationen über die Vorteile des Medikaments liefern, die über seinen Effekt auf die Gehgeschwindigkeit hinausgehen. Diese Anforderungen decken sich mit den bereits geplanten Entwicklungsaktivitäten im Anschluss an die Marktzulassung (Biogen Idec, 2011).

Alle in diesem Dossier zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind in der Indikation etablierte, patientenrelevante Endpunkte und können im Rahmen von klinischen

Studien standardisiert implementiert werden. Die Gehstreckenmessung über kurze Distanz – 25 Fuß entsprechen ca. 7,6 Metern – ist für fast alle Patienten der Zielpopulation für Fampyra (MS-Patienten mit EDSS 4-7) durchführbar. Selbst Patienten, die auf Gehilfen angewiesen sind (EDSS 6-6,5), können diese Distanz bewältigen. Auch in der klinischen Praxis ist der Gehtest relevant, etwa um den Therapieerfolg einschätzen zu können. Der T25FW ist ein Test mit methodischen Stärken, der mit höchster Sensitivität und Reproduzierbarkeit zur Feststellung der Gehfähigkeit herangezogen wird und der bekannte Ansprechraten und Schwellenwerte zur Bestimmung einer relevanten Veränderung der Gehfähigkeit aufweist.

Innerhalb der klinischen Studien wurde das Ansprechen im Gehtest auf zwei verschiedene Arten definiert: Erstens wurden Fampyra-Responder definiert als Patienten, die in drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Zweitens, wurde Response als 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit definiert. Mit den Definitionen ist sowohl die Konsistenz als auch das Ausmaß der Verbesserungen abgedeckt.

Die Korrelation der Gehgeschwindigkeit im T25FW mit der subjektiven Einschätzung der Gehfähigkeit im MSWS-12 bestätigt, dass Veränderungen im T25FW Aussagen über die Gehfähigkeit zulassen (European Medicines Agency, 2011). Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden die patientenberichtete Gehfähigkeit (MSWS-12) und die subjektiv (SGI) und objektiv (CGI) empfundene Veränderung betrachtet sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Des Weiteren wurde die Muskelkraft (LEMMT) betrachtet. Dieser Endpunkt ist insbesondere für den Vergleich zur Physiotherapie (aufgrund deren Effekte auf die Muskelstärke) von Relevanz, seine Patientenrelevanz ist allerdings fraglich.

Die Ergebnisse zum Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Fampyra in diesem Dossier basieren auf einer Meta-Analyse der drei verfügbaren und in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT der Phasen II bzw. III (Abschnitt 4.3.1.3.1).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt "Kontinuierliche Response im T25FW" zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fampyra-Gruppe (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 6,86 [4,02; 11,71]). Somit ist der Nutzen von Fampyra in Bezug auf eine anhaltende Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, gemessen anhand der T25FW-Response belegt.

Ein deutlich und statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten zeigte eine 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit unter Fampyra als in der placebobehandelten Vergleichsgruppe (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 3,01 [1,88; 4,80]). Dieser signifikante Gruppenunterschied ist – wie auch vom Committee für Human Medicinal Products (CHMP) bestätigt – als klinisch relevant zu bewerten, da die 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit an sich im Schrifttum als klinisch relevant bewertet wird (Hoogervorst et al., 2004, Kaufman et al., 2000, Kragt et al., 2006, Schwid et al., 2002, van Winsen et al., 2010).

Für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" ergibt die Meta-Analyse einen deutlich signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Fampyra gegenüber Placebo (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 7,56% [4,54%;10,59%]). Die Meta-Analyse mittels standardisierter Mittelwertdifferenz zeigt, dass nicht nur eine statistische Signifikanz gegeben ist, sondern der Endpunkt auch klinisch relevant (KI: [0,26; 0,61]) ist.

Der Vergleich zwischen Fampyra-*Respondern* und Placebo zeigt für den Endpunkt "Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)" bei den Respondern eine noch deutlichere Verbesserung um 19,01% (95%-KI: [15,63;22,39]) gegenüber den Placebo-Patienten. Die klinische Relevanz lässt sich am Hedges'g beurteilen (Hedges'g [95%-KI]: 1,19, [0,95;1,42]). Das gesamte Konfidenzintervall liegt über 0,8, was für eine hohe klinische Relevanz spricht.

Weiterhin belegen die Meta-Analysen des Zielparameters "Veränderung der Gehfähigkeit, gemessen durch die MSWS-12" im Vergleich von Fampyra versus Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Fampyra (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: -3,27 [-5,43;-1,12]). Die Korrelation der Gehfähigkeit, gemessen mit dem T25FW, und der durch den Patienten wahrgenommenen Veränderung (MSWS-12) wurde in den zulassungsrelevanten Studien MS-F203 und MS-F204 dargestellt. Zusammen stellen beide Parameter ein zuverlässiges Maß zur Bestimmung der Gehfähigkeit dar (European Medicines Agency, 2011). Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes wurde in einer *Responder*-Analyse anhand des MCID der MSWS-12-Sklala gezeigt. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Fampyra-Gruppe erreichte den Unterschied von 6 Punkten (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 1,85 [1,25;2,76]).

Die Meta-Analyse zwischen Fampyra-*Respondern* und Placebo zeigt einen noch größeren Nutzen der *Responder* gegenüber der Placebo-Gruppe (Mittelwertsdifferenz [95%-KI]: -7,16 [-10,09; -4,23]). Auch liegt in diesem Fall das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz (Hedges'g [95%-KI]: -0,55 [-0,77; -0,33]) oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2, was für eine klinische Relevanz spricht.

Mit Ausnahme des Endpunkts "Subject Global Impression (SGI)" zeigten die Meta-Analysen der übrigen Endpunkte, "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" und "Clinician Global Impression (CGI)" ebenfalls statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

Für die Zielgröße "Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score" zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Fampypra gegenüber Placebo (LEMMT-Score: Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,09 [0,04; 0,15] jedoch keine klinische Relevanz (Hedges'g [95%-KI]: 0,42 [0,16;0,69]). Vergleicht man die Fampyra-Responder versus die Placebo-Patienten (Abschnitt 4.3.1.3.2), zeigt sich eine deutliche klinische Relevanz. Das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz (Hedges'g [95%-KI]: 0,58 [0,36;0,81]) liegt oberhalb von 0,8.

Die signifikant besseren Ergebnisse der Fampyra-Patienten im LEMMT-*Score* zeigen, dass Fampyra auch positive Auswirkungen auf die Beinkraft hat. Einschränkungen der Beinkraft tragen zu Gehbehinderung und Mobilitätsproblemen bei. Fampyra kann damit auch andere Aspekte von Gangstörung günstig beeinflussen.

Auch der Endpunkt "Clinical Global Impression (CGI)" (Mittelwertdifferenz [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,25 [-0,38;-0,12]) zeigt einen signifikanten Nutzen zugunsten von Fampyra, jedoch keine klinische Relevanz. (Hedges'g [95%-KI]: -0,32 [-0,50;-0,14]). Betrachtet man den Unterschied Fampyra-*Responder* versus Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigt sich ebenfalls eine klinische Relevanz (Hedges'g [95%-KI]: -0,63 [-0,86;-0,40]). Das Konfidenzintervall liegt oberhalb der Irrelevanzgrenze von -0,2.

Für den Endpunkt "Subject Global Impression (SGI)" hingegen konnte kein signifikantes Ergebnis bezüglich Fampyra in der Meta-Analyse gezeigt werden. Belege zum Nutzen von Fampyra bezüglich dieses patientenrelevanten Endpunkts liegen deshalb nicht vor. Die Analyse zwischen den Fampyra-Respondern gegenüber Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigen jedoch sowohl einen signifikanten Nutzen (Mittelwertsdifferenz [95%-KI]: 0,48 [0,27;0,69]) als auch eine klinische Relevanz. (Hedges'g [95%-KI]: 0,50 [0,28;0,72])

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Fampyra- und der Placebo-Gruppe.

Neben den bereits beschriebenen Ergebnissen zur Subgruppenanalyse, stratifiziert nach dem *Response*-Status, wurden für die drei in die Nutzenbewertung eingehenden Fampyra-Studien weitere Subgruppenanalysen für die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung, Einsatz von DMTs sowie Einsatz von DMTs und Spasmolytika durchgeführt. Für einen Großteil der betrachteten Endpunkte und Subgruppen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die Hinweise auf unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese waren jedoch nicht als fazitrelevant anzusehen.

Die Subgruppenanalysen belegen, dass Fampyra unabhängig von der Basistherapie wirkt. Ein Großteil (88% bzw. 90% der RRMS-Patienten in der Fampyra- bzw. Placebogruppe) der Patienten in der Studienpopulation wurde bereits mit DMTs behandelt. Insgesamt hatten etwa 60-70% der MS-Patienten eine immunmodulatorische Therapie der Grunderkrankung erhalten. Die Patienten, die keine immunmodulatorische Therapie erhalten haben, waren größtenteils Patienten mit einer primär oder sekundär chronisch progredienten MS (84,9-95,0% in der Fampyra-Gruppe, 75-100% in der Placebo-Gruppe), d. h. meist Patienten, für die eine DMT-Therapie nicht (primär progrediente MS-Patienten) oder nicht mehr (sekundär progrediente MS-Patienten, die keine Schubaktivität mehr zeigen) indiziert ist (Deutsche Gesellschaft für Neuroligie (DGN), 2008). Von Patienten mit einer Spastik (*Baseline* Ashworth *Score* >1) erhielten in der Fampyra-Gruppe 87 von 141 (61,7%) Spasmolytika und in der Placebo-Gruppe 54 von 90 (60,0%). Die in den Studien eingeschlossenen Patienten waren daher hinsichtlich der schubförmigen Verlaufsform der MS adäquat vorbehandelt.

6-20% der Patienten, die in den Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 mit Fampyra behandelt wurden, hatten weiterhin Physiotherapie nach individueller Indikationsstellung erhalten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs zeigen, dass es für keinen der betrachteten Endpunkte signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der immunologischen Basistherapie (Beta-Interferone, Glatiramerazetat) gab. Da Fampyra unabhängig von der immunologischen Basistherapie wirkt, können auch Patienten, die bereits eine optimierte MS-Standardtherapie erhalten, von der zusätzlichen Behandlung mit Fampyra profitieren.

6-20% der Patienten, die in den Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 mit Fampyra behandelt wurden, hatten Physiotherapie erhalten. Die in den Studien eingeschlossenen Patienten waren daher adäquat vorbehandelt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, stratifiziert nach dem Einsatz von DMTs zeigen, dass es für keinen der betrachteten Endpunkte signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der immunologischen Basistherapie (Beta-Interferone, Glatiramerazetat) gab. Da Fampyra unabhängig von der immunologischen Basistherapie wirkt, können Patienten, die bereits eine optimierte MS-Standardtherapie erhalten, zusätzlich mit Fampyra behandelt werden.

Etwa die Hälfte der Patienten wurde mit Spasmolytika behandelt. Die meisten dieser Patienten wurden gleichzeitig auch mit DMTs behandelt (ungefähr 64-78%). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, stratifiziert nach der Einnahme von DMTs und Spasmolytika zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede außer für den Endpunkt "Zufriedenheit des behandelnden Arztes mit der Behandlung (CGI)".

Die Ergebnisse der beiden Phase III Langzeitstudien MS-F203 und MS-F204 belegen, dass die Gehgeschwindigkeit, gemessen mit dem T25FW, in den ersten 8 Wochen der Behandlung ansteigt und dann kontinuierlich leicht abnimmt. Mehr als 70% der Studienteilnehmer in der Studie MS-F203 EXT erreichten die 2-Jahres Periode mit einer mittleren Gehgeschwindigkeit, die über dem durchschnittlichen Ausgangswert lag. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Verbesserung der Gehfähigkeit langfristig erhalten bleibt, obwohl anzunehmen ist, dass der Behinderungsgrad der Patienten angesichts der Progredienz der Erkrankung im Studienzeitraum weiter zunimmt.

Während der T25FW und die MSWS-12 als objektive bzw subjektive Untersuchungen des Gehvermögens benutzt wurden, wurde mit den Endpunkten "Subject Global Impression (SGI)" und "Clinician Global Impression (CGI)" die von Patienten bzw. Behandlern gegebenen Einschätzung der Auswirkung der Studienmedikation auf das allgemeine Wohlbefinden bzw. den neurologischen Status untersucht. In allen Langzeitstudien mit Fampyra gab es eine Tendenz zur Verbesserung über die Zeit. Ungünstige Effekte gegenüber Placebo wurden nicht indentifiziert.

Für alle betrachteten Endpunkte ist Fampyra signifikant besser wirksam als Placebo. Der Nutzen von Fampyra ist damit belegt. Hinzu kommt, dass Fampyra unabhängig von der Basistherapie wirkt. Die erzielte Verbesserung der Gehfähigkeit bleibt langfristig erhalten, obwohl der Behinderungsgrad der Patienten im Studienzeitraum weiter zunimmt. Weiterhin zeigt Fampyra ein günstiges Sicherheitsprofil. Aus den Langzeitstudien ergaben sich keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit der langfristigen Anwendung von Fampyra (Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

# Studien zur Physiotherapie zeigen keine klinisch relevante Verbesserung der Gehfähigkeit

Der Vergleich einer medikamentösen mit einer nicht-medikamentösen Intervention stellt allgemein eine Herausforderung dar. Die Durchführung von Physiotherapie-Studien nach gleichen Maßstäben der evidenzbasierten Medizin wie bei Arzneimitteltherapien stellt eine besondere Herausforderung dar und ist nicht üblich. So fehlen den meisten Studien eine Kontrollgruppe, eine doppelte Verblindung ist nur schwer möglich und die meisten Studien wurden mit sehr wenigen Patienten durchgeführt. Außerdem sind die physiotherapeutischen Maßnahmen je nach Patienten-Symptomatik sehr individuell und damit sehr variabel. Man kann feststellen, dass eine gleiche qualitative Studienlage zur Physiotherapie bei MS zu finden, auf Grund der nicht-medikamentösen Intervention nicht möglich ist.

Mittels einer systematischen Literaturrecherche konnten keine relevanten placebokontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. Da aber nur Placebo als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich in Frage kommt, war ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Fampyra und der Physiotherapie gemäß den Vorgaben des G-BA, d. h. entsprechend der allgemein anerkannten Methodik der evidenzbasierten Medizin, nicht möglich. Aus den Resultaten beider Interventionen lassen sich allerdings Hinweise auf einen (quantitativen) Zusatznutzen von Fampyra ableiten. Die Ergebnisse und die Datenlage zu Fampyra und zur Physiotherapie wurden dabei beschreibend gegenüberstellt und somit ein Überblick über die derzeitige Versorgungslage im Sinne der Wirksamkeit und Sicherheit beider Therapien bei der Behandlung von MS-Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit gegeben.

Physiotherapie ist allgemein als Behandlungsoption zur Verbesserung des Gehvermögens von betroffenen Patienten akzeptiert und wird u. a. vom *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) zur Behandlung von MS empfohlen. Die Physiotherapie gehört zum "Standard of Care", um jedoch lediglich die begleitenden Merkmale der Gehbehinderung zu behandeln, wie z.B. Muskelkraft, Balance und Spastik. Sie kann dadurch das Auftreten von Folgeerkrankungen (z. B. Muskelsteifheit) reduzieren. Da die Physiotherapie, anders als Fampyra, jedoch keinen Einfluss auf die Fortleitung des Aktionspotentials am demyelinisierten Axon hat, ergibt sich, dass die Physiotherapie zwar eine wichtige Intervention zur Verbesserung der Gehfähigkeit darstellt, jedoch die reduzierte Funktionalität der demyelinisierten Nervenfasern als primäre Folge der MS nicht beeinflusst und damit ihre Wirksamkeit limitiert ist.

Drei der vier eingeschlossenen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lieferten Ergebnisse zum T25FW; eine dieser Studien war eine RCT, die zweite war eine offene Pilotstudie und die dritte eine Kohortenstudie. Die Patienten der Studie von Vikman und Mitarbeitern (Vikman et al., 2008) erreichte eine Verbesserung der Gehzeit im T25FW um 0,3 Sekunden im Mittel. Allerdings wurde diese Verbesserung weder hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz adäquat diskutiert, noch wurde eine *Responder*-Analyse präsentiert, die den Anteil der Patienten beschreibt, die eine relevante Verbesserung der Gehgeschwindigkeit bzw. der Gehzeit erreichen. Die Patienten der RCT von Broekmans (Broekmans et al., 2010) zeigten ebenfalls eine mittlere Verbesserung von 0,3 Sekunden. In der Publikation von Finkelstein und Mitarbeitern (Finkelstein et al., 2008) konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehzeit um 2,5 Sekunden gegenüber dem Baselinewert gezeigt werden. Diese Studie hat allerdings eine geringere Aussagekraft, da sie weder randomisiert noch kontrolliert war. Auch bei den Studien von Broekmans und Finkelstein fehlt eine transparente Beurteilung der klinischen Relevanz der Verbesserungen oder entsprechende *Responder*-Analysen.

Im Vergleich dazu zeigten die in den Studien MS-F202, MS-F203 bzw. MS-F204 mit Fampyra behandelten Patienten eine Verbesserung der Gehzeit von 0,13 Sekunden, 1,18 Sekunden bzw. 1,55 Sekunden. Insbesondere die Fampyra-*Responder* profitierten von der Behandlung mit Fampyra und verbesserten sich um 2,65 Sekunden (Studie MS-F203), 2,78 Sekunden (Studie MS-F204) und in der Studie MS-F202 sogar um 3,13 Sekunden.

Die von den Patienten selbst empfundene Verbesserung der Gehfähigkeit wurde mithilfe des MSWS-12 erhoben. Lediglich die Studie von Finkelstein und Mitarbeitern (Finkelstein 2008) berichtet Ergebnisse zum MSWS-12. Der mittlere Ausgangswert im MSWS-12 betrug 47,1 (SD 9,0). Dieser Wert verbesserte sich nach 6 Wochen auf 39,8 (13,6). Nach Ende der 12-wöchigen Physiotherapie-Behandlung ging der Wert allerdings mit 47,1 (SD 12,0) wieder auf den Ausgangswert zurück. Eine signifikante Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12 konnte nicht gezeigt werden (p=0,84). In den Fampyra-Studien hingegen konnte bis zum Ende der jeweiligen Behandlungsphase (9-14 Wochen) eine signifikante Verbesserung im MSWS-12 erreicht werden. Insbesondere bei Patienten, die im Gehtest ansprachen (Fampyra-*Responder*), konnte eine Verbesserung im MSWS-12 erzielt werden (6,10 (12,989) bis 11,11 (21,935)), welche auch klinisch relevant war.

Die Aussagekraft und Beweissicherheit der in der Literaturrecherche identifizierten relevanten Studien war allerdings z. T. gering, insbesondere aufgrund kleiner Patientenzahlen und einer wenig standardisierten Endpunkterhebung. Keine der eingeschlossenen relevanten Studien zur Physiotherapie wurde multizentrisch durchgeführt. Die insgesamt geringe Aussagekraft von Physiotherapie-Studien bestätigt auch der Artikel von J. Freeman (Freeman J, 2005). In diesem Artikel wird festgestellt, dass die Problematik bei den Physiotherapie-Studien die unzureichende Dokumentation der spezifischen in der Physiotherapie angewendeten Interventionen ist. Diese Interventionen sind oft multidisziplinär, meistens auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten und damit nicht standardisiert ("black box of physiotherapy") (Freeman J, 2005). Die interne und insbesondere die externe Validität

der berichteten Studienergebnisse ist somit als gering einzuschätzen. Der Effekt eines vermuteten Publikations-Bias, d. h. der selektiven Publikation von Untersuchungen zur Wirksamkeit der Physiotherapie, legt zudem die Vermutung einer Überschätzung des möglichen Effektes nahe.

Bezüglich der Wirkung auf die Gehfähigkeit beider Therapien ergibt sich somit zusammenfassend, dass die Physiotherapie-Studien marginale Veränderungen zeigen, deren klinische Relevanz zwar behauptet, nicht aber transparent dokumentiert oder diskutiert wird. Mit Fampyra ist insbesondere bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie zeigen (*Responder*), eine erhebliche und nachhaltige Verbesserung zu beobachten.

### Beträchtlicher Zusatznutzen

Nach den Vorgaben des G-BA, d. h. entsprechend der allgemein anerkannten Methodik der evidenz-basierten Medizin, ist ein adäquater quantitativer Vergleich zwischen Fampyra und der Physiotherapie nicht möglich. Wie oben dargestellt, lassen sich angesichts der Bürde der Gehbehinderung aus dem Vergleich der Resultate für Fampyra und Physiotherapie dennoch Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fampyra ableiten. Dazu lassen sich sowohl qualitative als auch quantitative Aspekte anführen, die im Folgenden nochmal zusammenfassend dargestellt werden:

- MS ist die häufigste neurologische, Erkrankung im frühen Erwachsenenalter. Die klinische und ökonomische Belastung durch MS ist hoch. Gehbehinderungen stellen dabei aus Sicht der MS-Patienten eine schwerwiegende Belastung dar (Heesen et al., 2008) und betreffen etwa 50% der Patienten nach 8-10 Jahren Erkrankungsdauer (Confavreux et al., 2000). Einschränkungen in der Mobilität und damit verbundene Einschränkungen im Alltag werden von Betroffenen als größte Bürde angesehen.
- Eine Therapie, die direkt an der pathologischen Ursache einer Gehbehinderung der gestörten Reizleitung am demyelinisierten Axon ansetzt und damit die Gehfähigkeit verbessert, gab es vor der Zulassung von Fampyra bisher nicht und stellt damit eine therapeutische Lücke dar.
- Das Gehen ist eine komplexe Funktion, die verschiedene funktionelle Systeme einbindet und beeinhaltet wie z. B. motorische, sensorische, visuelle, zerebelläre und vestibuläre Systeme. Eine Demyelinisierung der Axone in den verschiedenen Systemen führt zu einer verlangsamten Weiterleitung der Aktionspotentiale aufgrund des vermehrten Kalium-Ausstroms an den freigelegten Kalium-Kanälen. Dies kann zu Einschränkungen führen, die sich in einer Vielzahl von MS-Symptomen (z. B. Gehbehinderungen, Ataxie, Muskelschwäche, visuellen Problemen, Spastizität, Schmerzen, Müdigkeit und kognitiven Defiziten) manifestieren.
- Die Physiotherapie fokussiert sich auf die Reduktion k\u00f6rperlicher Einschr\u00e4nkungen und hat zum Ziel, die Aktivit\u00e4t der Patienten zu steigern (National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2003). Dabei verbessert sie insbesondere die Bewegungsund Funktionsf\u00e4higkeit, st\u00e4rkt die Muskelkraft und kann eine vorhandene Spastizit\u00e4t

vorübergehend eindämmen. Damit kann die Physiotherapie das Auftreten von Sekundärkomplikationen wie z. B. Gelenk-Kontrakturen reduzieren. Physiotherapie kann jedoch nicht die beeinträchtigte Reizleitung am demyelinisierten Axon verbessern. Physiotherapeutische Behandlungsansätze zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS sind wenig standardisiert, in ihrer Anwendungspraxis variabel und in der Regel nicht validiert. Publizierte Ergebnisse zu ihrem Nutzen sind auch aus diesen Gründen oft inkonsistent.

- Die Physiotherapie kann ihre Wirkung nur dann erzielen, wenn sie regelmäßig angewendet wird. So zeigen die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 22 publizierten Studien mit insgesamt 600 Patienten eine geringfügige, aber klinisch bedeutsame Verbesserung der ambulanten Mobilität durch Trainingsprogramme mit ähnlichen Ergebnissen für alle MS-Verlaufstypen (Snook und Motl, 2009). Die positiven Effekte waren allerdings nur kurzfristiger Natur. Die Autoren deuten an, dass das Interesse und die *Compliance* der Patienten bei längerer Physiotherapie-Behandlung (>3 Monate) sinkt, da für motorisch eingeschränkte Patienten die Physiotherapie eine Bürde darstellt und damit die positiven Effekte der Physiotherapie wieder verringert werden.
- Fampyra ist die erste zugelassene medikamentöse Behandlungsoption zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten mit einem EDSS von 4-7, die direkt an der pathologischen Ursache der Gehbehinderung ansetzt.

Fampyra ist eine Retard-Formulierung mit konstanter, verlängerter Freisetzung des Wirkstoffs 4-Aminopyridin (Fampridin). Mit der Retard-Formulierung von Fampyra wird das pharmakokinetische Profil von 4-Aminopyridin verbessert und die sichere und wirksame Dosierung des kontrolliert hergestellten Präparates gewährleistet.

Fampyra wirkt durch Blockade von Kaliumkanälen direkt in demyelinisierten Axonen, reduziert den Ionenverlust durch diese Kanäle und stellt so die Fähigkeit des Axons zur Fortleitung von Aktionspotentialen wieder her (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2 und Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Diese Wirkung kann die durch die MS entstandenen neurologischen Funktionsausfälle verbessern; für die Verbesserung Gehbehinderung wurde dies in großen pivotalen Studien zu Fampyra nachgewiesen. Die durch Fampyra erzielte verbesserte Gehfähigkeit ist wiederum auf die Linderung eines oder mehrerer die Gehfähigkeit betreffende Symptome (z. B. Muskelschwäche) zurückzuführen. Nach Einnahme von Fampyra verbessert sich die gesamte Mobilität in z. T. beträchtlichem Umfang, was zwar deutlich sichtbar, aber nur schwer messbar ist.

 Aufgrund der geringen Qualität der Physiotherapie-Studien (häufiges Fehlen von Kontrollgruppen, einer doppel-Verblindung und einer meist sehr geringen Patientenzahl) kann die Wirksamkeit für diese Studien nicht eindeutig belegt werden. Hinzu kommt, dass Physiotherapie-Interventionen oft multidisziplinär sind und meistens auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten und damit nicht standardisiert ("black box of physiotherapy") sind (Freeman J, 2005). Um die Auswirkung auf die Gehfähigkeit von MS-Patienten zu bestimmen, ist die Physiotherapie daher nur begrenzt mit der Fampyra-Behandlung vergleichbar.

- Die Wirksamkeit (gemessen durch die Verbesserung im T25FW) und Sicherheit von Fampyra wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase III Studien und in einer Phase II Studie nachgewiesen. Fampyra-Responder wurden in diesen Studien definiert als Patienten, die in drei von vier Untersuchungen eine höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Ohne Behandlungseffekt hat eine solche Verbesserung eine Zufallswahrscheinlichkeit von 4,8% (Marinucci LN, 2007). Die durchschittliche Verbesserung der Gehfähigkeit (%) war deutlich und betrug bei den Fampyra-Respondern etwa 25,0%. Die subjektive Einschätzung der Gehfähigkeit gemessen mit dem MSWS-12 war bei den Fampyra-Respondern klinisch relevant und auch die Beinkraft (gemessen mittels LEMMT) wurde klinisch relevant verbessert. Die Langzeitwirksamkeit der Fampyra-Behandlung wurde in den drei Verlängerungsstudien gezeigt.
- Das CHMP stellte fest, dass Fampyra die Gehbehinderung bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten in einem klinisch relevanten Ausmaß verbessert (European Medicines Agency, 2011). Die Wirkung setzte bereits nach 2 Wochen ein und kann anhand einer klinischen Untersuchung (z.B. T25FW) festgestellt werden. Aus diesem Grund wird bei Verschreibung ein *Responder*test nach 2 Wochen auf Wirksamkeit der Fampyra-Gabe durchgeführt. Im Rahmen des *conditional approvals* hat das pharmazeutische Unternehmen zugestimmt, eine weitere Studie mit einem breiteren Endpunkt durchzuführen.
- Die Ergebnisse der vier Physiotherapie-Studien, die mittels der systematischen Literaturrecherche ermittelt wurden (Abschnitt 4.3.2.3.1.2) konnten für drei der vier Studien eine Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen mit dem T25FW zeigen (Broekmans et al., 2010, Finkelstein et al., 2008, Vikman et al., 2008). Die Studien von Broekmans 2010 und Vikman 2008 konnten die Gehzeit im T25FW lediglich um 0,3 Sekunden verringern was deutlich unterhalb der erzielten Verringerung der Gehzeit in zwei der drei in die Bewertung eingeflossenen Fampyra-Studien liegt. Lediglich die Studie von Finkelstein erzielte verglichen mit den Fampyra-Respondern ähnliche Verbesserungen in der Gehzeit. Diese Studie hat allerdings eine geringere Aussagekraft, da sie weder randomisiert noch kontrolliert war und eine sehr geringe Patientenzahl hatte (12 Patienten).
- Zudem gaben in einer Umfrage über 71% der Patienten mit einem EDSS-Wert von 4 bis 7 an, eine 2x täglich oral verabreichte medikamentöse Therapie einer 2x wöchentlichen Physiotherapie vorzuziehen (Krigar K. und Eby N., 2011). Dem entsprach auch die hohe *Compliance* in den RCT mit Fampyra.

Stand: 01.02.2012

Bei MS-Patienten mit Gehbehinderung (EDSS 4-7), welche auf die Behandlung mit Fampyra ansprechen, sehen wir für Fampyra einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser begründet sich auf einer deutlichen Verbesserung der Gehfähigkeit und der daraus für die Patienten spürbaren Linderung der Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensumstände.

Fampyra ist das erste und einzige Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten, das sicher und wirksam ist, und deckt damit eine bisher bestehende therapeutische Lücke dieser Erkrankung.

# 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 4-129: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	Beträchtlich

# 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum

Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

#### Nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

# 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. Es wurde kein indirekter adjustierter Vergleich für Abschnitt 4.3.2.1 durchgeführt.

# 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Grundlage für die Nutzenbewertung sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I sein. Für das zu bewertende Arzneimittel Fampyra liegen Ergebnisse aus RCT vor, die in Form einer Metaanalyse zusammengefasst Ergebnisse höchster Evidenz erzeugen.

Im Rahmen der Literaturrecherche und der Studienregistersuche wurden lediglich zwei relevante RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Physiotherapie identifiziert. Diese Studien waren wie bereits in Abschnitt 4.4.1 sowie Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben auf Grund eines fehlenden Brückenkomparators nicht für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Um Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage einer vollständigen Evidenzlage machen zu können, wurde in einer zweiten Literaturrecherche nach nicht randomisierten klinischen Studien sowie Beobachtungsstudien (ausgenommen *Case-Reports*, Konferenzabstracts) gesucht, welche die Auswirkung der Physiotherapie auf die Gehfähigkeit untersuchen.

Um die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Fampyra zu untersuchen, wurden im Rahmen der Nutzenbewertung die offenen Langzeitstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 EXT hinzugezogen. Patienten, die die doppelblinden, placebokontrollierten Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 abgeschlossen hatten, wurden in den offenen Langzeitstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 Ext mit Fampyra weiterbehandelt. Alle Patienten aus den Studien unabhängig davon, ob sie in der doppelblinden Behandlungsphase *Responder* oder *non-Responder* waren, oder ob diese Patienten Placebo erhielten, wurden in den Langzeitstudien mit Fampyra als unverblindete Anschlusstherapie behandelt.

# 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> 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.

Stand: 01.02.2012

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 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Alle Wirksamkeitsparameter bilden direkt die Gehfähigkeit der Patienten ab und stellen somit keine Surrogatendpunkte dar.

### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Studie	Titel	Datenquellen
MS-F202	Double-blind, Placebo-controlled, 20-Week, Parallel group study to Evaluate Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR in Patients with Multiple Sclerosis	(ClinicalTrials.Gov, 2011d) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011d) (Acorda Therapeutics Inc., 2008a) (Goodman et al., 2008)
MS-F203	Double-Blind, Placebo- Controlled, 21-Week, Parallel Group Study to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Fampridine- SR (10 mg b.i.d.) in Subjects with Multiple Sclerosis	(ClinicalTrials.Gov, 2011h) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011h) (Acorda Therapeutics Inc., 2008b) (Goodman et al., 2009)
MS-F204	Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel Group Study to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Fampridine-SR (10 mg b.i.d.) in Patients with Multiple Sclerosis	(ClinicalTrials.Gov, 2011e) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011f) (Acorda Therapeutics Inc., 2008c) (Goodman et al., 2010)
MS-F202 EXT	Open-label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine- SR in Subjects with Multiple Sclerosis	(International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011a) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011a) (Acorda Therapeutics Inc., 2011a)
MS-F203 EXT	Study of Fampridine-SR Tablets in Multiple Sclerosis Patients Who Participated in the MS-F203 Trial	(ClinicalTrials.Gov, 2011g) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011g) (Acorda Therapeutics Inc., 2011b)
MS-F204 EXT	Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine- SR in Patients With Multiple Sclerosis Who Participated in the MS-F204 Trial	(ClinicalTrials.Gov, 2011b) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011b) (Acorda Therapeutics Inc., 2011c)
Broekmans et al., 2010	Broekmans T, Roelants M, Alders G, Feys P, Thijs H und Eijnde BO. Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. J Rehabil Med. 2010; 42(9): 866-872.	(Broekmans et al., 2010)
Broekmans et al., 2011	Broekmans T, Roelants M, Feys P, Alders G, Gijbels D, Hanssen I, Stinissen P und O Eijnde B. Effects of long-term resistance	(Broekmans et al., 2011)

Studie	Titel	Datenquellen
	training and simultaneous electrostimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2011; 17(4): 468–477	
Finkelstein, 2008	Finkelstein J, Lapshin O, Castro H, Cha E, Provance PG. Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. Journal of rehabilitation research and development 2008;45 (9): 1361-1373	(Finkelstein et al., 2008)
Vikman, 2008	Vikman T, Fileding P, Lindmark B und, Fredrikson S. Effects of inpatient rehabilitation in multiple sclerosis patients with moderate disability. Advances in Physiotherapy. 2008; 10: 58-65	(Vikman et al., 2008)

#### 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] ACORDA THERAPEUTICS INC. 2008a. MS-F202: Double-blind, placebo-controlled, 20-week, parallel group study to evaluate safety, tolerability and activity of oral Fampridine-SR in patients with Multiple Sclerosis.
- [2] ACORDA THERAPEUTICS INC. 2008b. MS-F203: Double-blind, placebo-controlled, 21-week, parallel group study to evaluate safety and efficacy of oral Fampridine-SR (10 mg b.i.d.) in subjects with Multiple Sclerosis.
- [3] ACORDA THERAPEUTICS INC. 2008c. MS-F204: Double-blind, placebocontrolled, parallel group study to evaluate safety and efficacy of oral Fampridine-SR (10 mg b.i.d.) in patients with Multiple Sclerosis.
- [4] ACORDA THERAPEUTICS INC. 2011a. Open-label extension study to evaluate the safety, tolerability and activity of oral Fampridine-SR in subjects with Multiple Sclerosis.
- [5] ACORDA THERAPEUTICS INC. 2011b. Open-label extension study to evaluate the safety, tolerability and activity of oral Fampridine-SR in subjects with Multiple Sclerosis who participated in the MS-F203 trial.
- [6] ACORDA THERAPEUTICS INC. 2011c. Open-label extension study to evaluate the safety, tolerability and activity of oral Fampridine-SR in subjects with Multiple Sclerosis who participated in the MS-F204 trial.
- [7] AMS GMBH 2011. Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse zur Nutzenbewertung von Fampyra zur Behandlung der Multiplen Sklerose. München.

- [8] ASCH, V. 2011. Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2 Patients' perspectives. *European Neurological Review*, 6, 115-20.
- [9] BIOGEN IDEC. 2011. Presseerklärung: Biogen Idec erhält bedingte Marktzulassung für FAMPYRA in der Europäischen Union zur Verbesserung der Gehfähigkeit erwachsener Multiple-Sklerose-Patienten [Online]. Available: http://www.businesswire.com/news/home/20110725005995/de.
- [10] BIOGEN IDEC LTD 2011. Deutsche Fachinformation für Fampyra (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). European Medicines Agency.
- [11] BLIGHT, A. R. 2011. Treatment of walking impairment in multiple sclerosis with dalfampridine. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4, 99-109.
- [12] BROEKMANS, T., ROELANTS, M., ALDERS, G., FEYS, P., THIJS, H. & EIJNDE, B. O. 2010. Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*, 42, 866-72.
- [13] BROEKMANS, T., ROELANTS, M., FEYS, P., ALDERS, G., GIJBELS, D., HANSSEN, I., STINISSEN, P. & EIJNDE, B. O. 2011. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17, 468-77.
- [14] CLINICALTRIALS.GOV. 2011a. *Open-Label Extension Study* [Online]. Available: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00654927?term=MS-F202+Ext&rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00654927?term=MS-F202+Ext&rank=2</a> [Accessed 28.12.2011.
- [15] CLINICALTRIALS.GOV. 2011b. Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR [Online]. Available: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00649792?term=MS-F204+Ext&rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00649792?term=MS-F204+Ext&rank=2</a> [Accessed 28.12.2011.
- [16] CLINICALTRIALS.GOV. 2011c. Open Label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Fampridine-SR in Canadian Subjects With Multiple Sclerosis Who Participated in Acorda Extension Trials. [Online]. Available:

  <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01235221?cond=MS+OR+Multiple+Sclerosis+OR+Multiple+Sklerose&intr=Fampyra+OR+Fampridine+OR+Fampridin+OR+Dalfampridine+OR+Ampyra">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01235221?cond=MS+OR+Multiple+Sclerosis+OR+Multiple+Sklerose&intr=Fampyra+OR+Fampridine+OR+Fampridine+OR+Fampridine+OR+Ampyra</a> [Accessed 28.12.2011.
- [17] CLINICALTRIALS.GOV. 2011d. Safety and Efficacy Study of Oral Fampridine-SR on Walking Ability in Multiple Sclerosis [Online]. Available: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00053417?term=NCT00053417&rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00053417?term=NCT00053417&rank=1</a> [Accessed 28.12.2011.
- [18] CLINICALTRIALS.GOV. 2011e. Study of Fampridine-ER Tablets in Patients With Multiple Sclerosis [Online]. Available: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328379?term=DER-401&rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328379?term=DER-401&rank=1</a> [Accessed 28.12.2011.
- [19] CLINICALTRIALS.GOV. 2011f. Study of Fampridine-SR Tablets in Multiple Sclerosis Patients [Online]. Available: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00483652?term=NCT00483652&rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00483652?term=NCT00483652&rank=1</a> [Accessed 28.12.2011.
- [20] CLINICALTRIALS.GOV. 2011g. Study of Fampridine-SR Tablets in Multiple Sclerosis Patients Who Participated in the MS-F203 Trial [Online]. Available:

- http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00648908?term=MS-F203+Ext&rank=2 [Accessed 28.12.2011.
- [21] CLINICALTRIALS.GOV. 2011h. Study of Oral Fampridine-SR in Multiple Sclerosis [Online]. Available: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00127530?term=NCT00127530&rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00127530?term=NCT00127530&rank=1</a> [Accessed 28.12.2011.
- [22] COHEN, J. A., CUTTER, G. R., FISCHER, J. S., GOODMAN, A. D., HEIDENREICH, F. R., KOOIJMANS, M. F., SANDROCK, A. W., RUDICK, R. A., SIMON, J. H., SIMONIAN, N. A., TSAO, E. C. & WHITAKER, J. N. 2002. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, 59, 679-87.
- [23] CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S., MOREAU, T. & ADELEINE, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343, 1430-8.
- [24] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLIGIE (DGN) 2008. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. *Leitlinien der DGN*, 31.
- [25] DOBKIN, B. H. 2006. Short-distance walking speed and timed walking distance: redundant measures for clinical trials? *Neurology*, 66, 584-6.
- [26] EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. EPAR Fampyra (Procedure No. EMEA/H/C/002097).
- [27] FINKELSTEIN, J., LAPSHIN, O., CASTRO, H., CHA, E. & PROVANCE, P. G. 2008. Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Rehabil Res Dev*, 45, 1361-73.
- [28] FREEMAN J 2005. Physiotherapy in Multiple Sclerosis. *Scoping Exercise for the MS Society. Evolving Health Services Research Programme*. Faculty of Health and Social Work Plymouth University, PL4 8AA; Institute of Neurology, Queen Square, London WC1N 3BG.
- [29] GIJBELS, D., ALDERS, G., VAN HOOF, E., CHARLIER, C., ROELANTS, M., BROEKMANS, T., OP 'T EIJNDE, B. & FEYS, P. 2010. Predicting habitual walking performance in multiple sclerosis: relevance of capacity and self-report measures. *Multiple sclerosis*, 16, 618-26.
- [30] GLANVILLE, J. M., LEFEBVRE, C., MILES, J. N. & CAMOSSO-STEFINOVIC, J. 2006. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc*, 94, 130-6.
- [31] GLENNY, A. M., ALTMAN, D. G., SONG, F., SAKAROVITCH, C., DEEKS, J. J., D'AMICO, R., BRADBURN, M. & EASTWOOD, A. J. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.
- [32] GOODMAN, A. D., BROWN, T. R., COHEN, J. A., KRUPP, L. B., SCHAPIRO, R., SCHWID, S. R., COHEN, R., MARINUCCI, L. N. & BLIGHT, A. R. 2008. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*, 71, 1134-41.
- [33] GOODMAN, A. D., BROWN, T. R., EDWARDS, K. R., KRUPP, L. B., SCHAPIRO, R. T., COHEN, R., MARINUCCI, L. N. & BLIGHT, A. R. 2010. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 68, 494-502.
- [34] GOODMAN, A. D., BROWN, T. R., KRUPP, L. B., SCHAPIRO, R. T., SCHWID, S. R., COHEN, R., MARINUCCI, L. N. & BLIGHT, A. R. 2009. Sustained-release oral

- fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 373, 732-8.
- [35] HALPER, J. & ROSS, A. P. 2010. Challenges in the treatment of mobility loss and walking impairment in Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 12, 13-16.
- [36] HARRIS, I., NATIONAL, M. S. S. & ACORDA, T. 2008. Key findings from two new Multiple Sclerosis Surveys.
- [37] HARTUNG, H. P. 2011. Impact of mobility impairment in Multiple sclerosis 1 Healthcare Professionals' perspectives. *European Neurological Review*, 6, 110-4.
- [38] HEESEN, C., BOHM, J., REICH, C., KASPER, J., GOEBEL, M. & GOLD, S. M. 2008. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple sclerosis*, 14, 988-91.
- [39] HEMMETT, L., HOLMES, J., BARNES, M. & RUSSELL, N. 2004. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM*: monthly journal of the Association of *Physicians*, 97, 671-6.
- [40] HENZE, T. 2004. [Symptomatic therapy of multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt*, 75 Suppl 1, 2-39.
- [41] HIGGINS, J. P., THOMPSON, S. G., DEEKS, J. J. & ALTMAN, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [42] HOBART, J. 2010. Prolonged-release fampridine for multiple sclerosis: was the effect on walking ability clinically significant? *Multiple sclerosis*, 16, 172.
- [43] HOBART, J. C., RIAZI, A., LAMPING, D. L., FITZPATRICK, R. & THOMPSON, A. J. 2003. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60, 31-6.
- [44] HOOGERVORST, E. L., KALKERS, N. F., CUTTER, G. R., UITDEHAAG, B. M. & POLMAN, C. H. 2004. The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple sclerosis*, 10, 55-60.
- [45] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011a. *Open-Label Extension Study* [Online]. Available: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00654927">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00654927</a> [Accessed 28.12.2011.
- [46] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011b. Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR [Online]. Available: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00649792">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00649792</a> [Accessed 28.12.2011.
- [47] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011c. Open Label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Fampridine-SR in Canadian Subjects With Multiple Sclerosis Who Participated in Acorda Extension Trials. [Online]. Available:

  <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01235221">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01235221</a> [Accessed 28.12.2011.
- [48] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011d. Safety and Efficacy Study of Oral Fampridine-SR in Patients With Multiple Sclerosis [Online]. Available: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00053417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00053417</a> [Accessed 28.12.2011.

- [49] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011e. Study of Fampridine-ER Tablets in Patients With Multiple Sclerosis [Online]. Available: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01328379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01328379</a> [Accessed 28.12.2011.
- [50] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011f. Study of Fampridine-SR Tablets in Multiple Sclerosis Patients [Online]. Available: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00483652">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00483652</a> [Accessed 28.12.2011.
- [51] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011g. Study of Fampridine-SR Tablets in Multiple Sclerosis Patients Who Participated in the MS-F203 Trial [Online]. Available: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00648908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00648908</a> [Accessed 28.12.2011.
- [52] INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL. 2011h. *Study of Oral Fampridine-SR in Multiple Sclerosis* [Online]. Available: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00127530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00127530</a> [Accessed 28.12.2011.
- [53] IQWIG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Available: https://www.iqwig.de/download/IQWiG\_Methoden\_Version\_4\_0.pdf.
- [54] KAUFMAN, M., MOYER, D. & NORTON, J. 2000. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Multiple sclerosis*, 6, 286-90.
- [55] KOBELT, G. 2009. Access to innovative treatments in Multiple Sclerosis in Europe. *In:* EFPIA (ed.).
- [56] KRAGT, J. J., VAN DER LINDEN, F. A., NIELSEN, J. M., UITDEHAAG, B. M. & POLMAN, C. H. 2006. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 12, 594-8.
- [57] KRIGAR K. & EBY N. 2011. MS Service-Center Patienten-Erhebung: Schweregrad der Multiplen Sklerose Erkrankung und Behandlungspräferenzen der Patienten. *In:* MS SERVICE-CENTER (ed.).
- [58] KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- [59] LANGE, S., KAISER, T., SCHÜLER, Y. B., SKIPKA, G., VERVÖLGYI, V. & WIESELER, B. 2010. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunter-schieden auf Skalen. *IQWiG im Dialog 2010* [Online], Volume. Available:

  www.iqwig.de/download/IQWiG im Dialog 2010 Stefan Lange.pdf [Accessed 20.04.2011].
- [60] MARINUCCI LN, X. T., COHEN R, BLIGHT AR,. The range disparity distribution and its applications. Joint Statistical Meeting, 2007 Salt Lake City, Utah, USA. American Statistical Association, 443-7.
- [61] MCGUIGAN, C. & HUTCHINSON, M. 2004. Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *Neurology*, 62, 2103-5.
- [62] MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY 2011. MS Essentials for people living with MS: exercise and physiotherapy. Second edition.

- [63] NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE) 2003. Multiple Sclerosis: Management of multiple sclerosis in primary and secondary care, Clinical Guideline 8.
- [64] NATIONAL MEDICAL RESEARCH CORPORATION 1994. A prelimnary double-blind placebo-controlled crossover comparison of slow release 4-Aminopyridine (30 MG and 40MG) formulations in Multiple Sclerosis patients (protocol 0293-001). ELAN Pharmaceutical Research Corporation.
- [65] PEARSON, O. R., BUSSE, M. E., VAN DEURSEN, R. W. & WILES, C. M. 2004. Quantification of walking mobility in neurological disorders. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 97, 463-75.
- [66] POLMAN, C. H. & RUDICK, R. A. 2010. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology*, 74 Suppl 3, S8-15.
- [67] SCHWID, S. R., GOODMAN, A. D., MCDERMOTT, M. P., BEVER, C. F. & COOK, S. D. 2002. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology*, 58, 1294-6.
- [68] SNOOK, E. M. & MOTL, R. W. 2009. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23, 108-16.
- [69] SOLARI, A., UITDEHAAG, B. M., GUILIANI, G., PUCCI, E. & TAUS, C. 2002. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- [70] SUNNERHAGEN, K. S. 2010. Stop using the Ashworth scale for the assessment of spasticity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry,* 81, 2.
- [71] THE COCHRANE COLLABORATION 2008. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *In:* HIGGINS, J. P. T. & GREEN, S. (eds.).
- [72] VAN WINSEN, L. M., KRAGT, J. J., HOOGERVORST, E. L., POLMAN, C. H. & UITDEHAAG, B. M. 2010. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Multiple sclerosis*, 16, 604-10.
- [73] VIKMAN, T., FIELDING, P., LINDMARK, B. & FREDRIKSON, S. 2008. Effects of inpatient rehabilitation in multiple sclerosis patients with moderate disability. *Advances in Physiotherapy*, 10, 58-65.
- [74] WILES, C. M., NEWCOMBE, R. G., FULLER, K. J., SHAW, S., FURNIVAL-DORAN, J., PICKERSGILL, T. P. & MORGAN, A. 2001. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70, 174-9.
- [75] WONG, S. S., WILCZYNSKI, N. L. & HAYNES, R. B. 2006. Comparison of topperforming search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94, 451-5.

### Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

**Datenbankname** EMBASE

Suchoberfläche Ovid

**Datum der Suche** 08.12.2010

**Zeitsegment** 1980 to 2010 week 50

**Suchfilter** Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

[Quelle<sup>17</sup>] – Strategy minimizing difference between sensitivity and

specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

\_

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> 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.

### Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel

Zur Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Fampyra wurden, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, relevante Datenbanken nach Studien mit Fampyra durchsucht. Die durch die in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-131, Tabelle 4-132 und Tabelle 4-133) dargestellte Suchstrategie identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2, prädefinierten Kriterien selektiert. Relevante Studien aus dieser systematischen Literaturrecherche bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fampyra im Abschnitt 4.3.1 ab. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname Medline Direct

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 23.01.2012

Zeitsegment 1950 to 2012 week 4

Suchfilter Nicht vorhanden

Tabelle 4-131: DIMDI: Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 23.Januar 2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	21489628
2	CT=("MULTIPLE SCLEROSIS"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSINGREMITTING"; "NEUROMYELITIS OPTICA")	38150
3	FT=(MULTIPLE SCLEROSIS; MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING; NEUROMYELITIS OPTICA)	48363
4	FT=multiple sclerosis OR (CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis")	48224
5	FT=encephalomyelitis disseminata OR (CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata" OR SH="encephalomyelitis disseminata")	1422
6	FT=disseminated sclerosis OR (CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis")	38274
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	49613
8	FT=Fampyra OR (CT D "Fampyra" OR UT="Fampyra" OR IT="Fampyra" OR SH="Fampyra")	0
9	FT=Ampyra OR (CT D "Ampyra" OR UT="Ampyra" OR IT="Ampyra" OR SH="Ampyra")	2
10	FT=Dalfampridine OR (CT D "Dalfampridine" OR UT="Dalfampridine" OR IT="Dalfampridine" OR SH="Dalfampridine")	24
11	FT=Fampridine OR (CT D "Fampridine" OR UT="Fampridine" OR IT="Fampridine" OR SH="Fampridine")	52
12	FT=4-aminopyridine OR (CT D "4-aminopyridine" OR UT="4-aminopyridine" OR IT="4-aminopyridine" OR SH="4- aminopyridine")	5596
13	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	5623
15	7 AND 13	127
16	(15) AND PY=2010 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	39

Datenbankname Embase Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 23.01.2012

Zeitsegment 1947 to 2012 week 4

Suchfilter Nicht vorhanden

Tabelle 4-132: DIMDI: Suchstrategie EMBASE 1947 bis heute: am 23.Januar 2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25343726
2	CT="MULTIPLE SCLEROSIS"	60214
3	(CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis" OR SH="multiple sclerosis") OR FT=multiple sclerosis	65647
4	(CT D "Neuromyelitis optica" OR UT="Neuromyelitis optica" OR IT="Neuromyelitis optica" OR SH="Neuromyelitis optica") OR FT=Neuromyelitis optica	1739
5	(CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata" OR SH="encephalomyelitis disseminata") OR FT=encephalomyelitis disseminata	110
6	(CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis") OR FT=disseminated sclerosis	60277
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	66437
8	(CT D "Fampyra" OR UT="Fampyra" OR IT="Fampyra" OR SH="Fampyra") OR FT=Fampyra	1
9	(CT D "Ampyra" OR UT="Ampyra" OR IT="Ampyra" OR SH="Ampyra") OR FT=Ampyra	27
10	(CT D "Dalfampridine" OR UT="Dalfampridine" OR IT="Dalfampridine" OR SH="Dalfampridine") OR FT=Dalfampridine	36
11	(CT D "Fampridine" OR UT="Fampridine" OR IT="Fampridine" OR SH="Fampridine") OR FT=Fampridine	5717
12	(CT D "4-aminopyridine" OR UT="4-aminopyridine" OR IT="4-aminopyridine" OR SH="4-aminopyridine") OR FT=4-aminopyridine	6863
13	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	6898
14	7 AND 13	342
15	14 Not SU=Medline	331
16	(15) AND PY=2010 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	92

Datenbankname Cochrane Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 23.01.2012

Zeitsegment CCTR93: 1948 to 2012 week 4

CDSR93: 1995 to 2012 week 4 CDAR94: 2002 to 2012 week 4 INAHTA: 2003 to 2012 week 4 NHSEED: 1995 to 2012 week 4

Suchfilter Nicht vorhanden

Tabelle 4-133: DIMDI: Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 23. Januar 2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	706956
2	CT=("MULTIPLE SCLEROSIS"; "MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTINGRELAPSING")	1633
3	FT=(MULTIPLE SCLEROSIS; MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING; MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING; MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE RELAPSING; MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING; MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTING-RELAPSING)	2852
4	FT=multiple sclerosis OR (CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis")	2858
5	FT=neuromyelitis optica OR (CT D "neuromyelitis optica" OR UT="neuromyelitis optica" OR IT="neuromyelitis optica" OR SH="neuromyelitis optica")	7
6	FT=encephalomyelitis disseminata OR (CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata" OR SH="encephalomyelitis disseminata")	1
7	FT=disseminated sclerosis OR (CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis")	1638
8	CT="DISSEMINATED SCLEROSIS"	1265
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	2791
10	(CT D "Fampyra" OR UT="Fampyra" OR IT="Fampyra" OR SH="Fampyra") OR FT=Fampyra	0
11	(CT D "Ampyra" OR UT="Ampyra" OR IT="Ampyra" OR SH="Ampyra") OR FT=Ampyra	0
12	(CT D "Dalfampridine" OR UT="Dalfampridine" OR IT="Dalfampridine" OR SH="Dalfampridine") OR FT=Dalfampridine	3
13	(CT D "Fampridine" OR UT="Fampridine" OR IT="Fampridine" OR SH="Fampridine") OR FT=Fampridine	14
14	(CT D "4-aminopyridine" OR UT="4-aminopyridine" OR IT="4-aminopyridine" OR SH="4-aminopyridine") OR FT=4-aminopyridine	70
15	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	75
16	9 AND 15	32
17	(16) AND PY=2010 to 2011 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	5

### Suchstrategie für die Vergleichstherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fampyra wird ein indirekter Vergleich durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3). Dazu wurde eine Literaturrecherche zur Vergleichstherapie unter der Fragestellung "Identifikation von Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der verfügbaren Methoden der Physiotherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten" wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-134, Tabelle 4-135 und Tabelle 4-136 dargestellt. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

## Suchstrategien für die Vergleichstherapie – Suche nach RCT

Datenbankname Medline Direct

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 18.11.2011

Zeitsegment 1950 to 2011 week 46

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien (Filter auf Dokumenttyp

"Randomized controlled trial" (Glanville et al., 2006)).

Tabelle 4-134: DIMDI: Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 18.November 2011

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	21318407
2	(CT D "Multiple Sclerosis" OR UT="Multiple Sclerosis" OR IT="Multiple Sclerosis" OR SH="Multiple Sclerosis") OR FT=Multiple Sclerosis	47615
3	(CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis") OR FT=disseminated sclerosis	37915
4	(CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata" OR SH="encephalomyelitis disseminata") OR FT=encephalomyelitis disseminata	1416
5	(CT D "multiple sclerosis, relapsing-remitting" OR UT="multiple sclerosis, relapsing-remitting" OR IT="multiple sclerosis, relapsing-remitting" OR SH="multiple sclerosis, relapsing-remitting") OR FT=multiple sclerosis, relapsing-remitting	3207
6	(CT D "multiple sclerosis, chronic progressive" OR UT="multiple sclerosis, chronic progressive" OR IT="multiple sclerosis, chronic progressive" OR SH="multiple sclerosis, chronic progressive") OR FT=multiple sclerosis, chronic progressive	1276
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	48863

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	(CT D "PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)" OR UT="PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)" OR IT="PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)" OR SH="PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)")	1803
9	(CT D "PHYSICAL THERAPY MODALITY" OR UT="PHYSICAL THERAPY MODALITY" OR IT="PHYSICAL THERAPY MODALITY" OR SH="PHYSICAL THERAPY MODALITY")	107411
10	(CT D "PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE" OR UT="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE" OR IT="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE" OR SH="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE")	107411
11	(CT D "PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)" OR  UT="PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)" OR IT="PHYSIOTHERAPY  (TECHNIQUES)" OR SH="PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)")	107411
12	(CT D "PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)" OR UT="PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)" OR IT="PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)" OR SH="PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)")	1803
13	(CT D "PHYSIOTHERAPY" OR UT="PHYSIOTHERAPY" OR IT="PHYSIOTHERAPY" OR SH="PHYSIOTHERAPY") OR FT=PHYSIOTHERAPY	9371
14	(CT D ("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy, muscle training") OR UT=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy, muscle training") OR IT=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy, muscle training") OR SH=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy, muscle training")) OR FT=(isokinetic exercise; isometric exercise; movement therapy, muscle training)	57842
15	(CT D ("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR UT= ("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR IT=("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR SH=("home physiotherapy"; "joint mobilization")) OR FT=(home physiotherapy; joint mobilization)	213
16	(CT D "exercise movement techniques" OR UT="exercise movement techniques" OR IT="exercise movement techniques" OR SH="exercise movement techniques") OR FT=exercise movement techniques	4232
17	(CT D "bobath" OR UT="bobath" OR IT="bobath" OR SH="bobath") OR FT=bobath	166
18	(CT D "vojta" OR UT="vojta" OR IT="vojta" OR SH="vojta") OR FT=vojta	75
19	(CT D "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR UT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR IT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR SH="proprioceptive neuromuscular facilitation") OR FT=proprioceptive neuromuscular facilitation	130

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	(CT D "rehabilitation" OR UT="rehabilitation" OR	277247
	IT="rehabilitation" OR SH="rehabilitation") OR FT=rehabilitation	
21	CT="REHABILITATION OUTCOME"	489573
22	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	856466
	OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	
23	7 AND 22	4078
24	(23) AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	427
25	(24) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch AND	418
	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	
26	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	401221
	OR 18 OR 19 OR 20	
27	7 AND 26	2243
28	(27) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	1983
29	(28) AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	148

Datenbankname Embase
Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 18.11.2011

Zeitsegment 1980 to 2011 week 46

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

(Wong et al., 2006) angepasst für DIMDI - Strategy minimizing

difference between sensitivity and specificity

Tabelle 4-135: DIMDI: Suchstrategie EMBASE 1947 bis heute: am 18. November 2011

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	25201481
2	(CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis" OR SH="multiple sclerosis") OR FT=multiple sclerosis	64883
3	(CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis") OR FT=disseminated sclerosis	59610
4	(CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata" OR SH="encephalomyelitis disseminata") OR FT=encephalomyelitis disseminata	110
5	(CT D "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING" OR UT="MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING" OR	59587

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	IT="MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING" OR SH="MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING") OR	
	FT=MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING	
6	(CT D "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE" OR UT="MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE" OR IT="MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE" OR SH="MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE") OR FT=MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING	59587
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	64994
8	(CT D "PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)" OR UT="PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)" OR IT="PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)") OR SH="PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)")	46324
9	(CT D "PHYSICAL THERAPY MODALITIES" OR UT="PHYSICAL THERAPY MODALITIES" OR IT="PHYSICAL THERAPY MODALITIES" OR SH="PHYSICAL THERAPY MODALITIES")	46336
10	(CT D "PHYSICAL THERAPY TECHNIQUES" OR UT="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUES" OR IT="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUES") TECHNIQUES" OR SH="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUES")	46316
11	(CT D "PHYSIOTHERAPY" OR UT="PHYSIOTHERAPY" OR IT="PHYSIOTHERAPY")	46474
12	(CT D ("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training") OR UT=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training") OR IT=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training") OR SH=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training")) OR FT=(isokinetic exercise; isometric exercise; movement therapy; muscle training)	11527
13	(CT D ("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR UT= ("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR IT=("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR SH=("home physiotherapy"; "joint mobilization")) OR FT=(home physiotherapy; joint mobilization)	690
14	(CT D "exercise movement techniques" OR UT="exercise movement techniques" OR IT="exercise movement techniques" OR SH="exercise movement techniques") OR FT=exercise movement techniques	39844
15	(CT D "bobath" OR UT="bobath" OR IT="bobath" OR SH="bobath") OR FT=bobath	378
16	(CT D "vojta" OR UT="vojta" OR IT="vojta" OR SH="vojta") OR FT=vojta	178
17	(CT D "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR  UT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR  IT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR  SH="proprioceptive neuromuscular facilitation") OR	213

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	FT=proprioceptive neuromuscular facilitation	
18	(CT D "REHABILITATION" OR UT="REHABILITATION" OR IT="REHABILITATION") OR FT=REHABILITATION	433871
19	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	475640
20	7 AND 19	3790
21	random?/(Ti;Ab)	629562
22	double-blind?/(Ti;Ab)	120107
23	placebo?/(Ti;AB;CT)	263715
24	21 OR 22 OR 23	815380
25	20 AND 24	391

Datenbankname Cochrane
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 18.11.2011

Zeitsegment CCTR93: 1948 to 2011 week 46

CDSR93: 1995 to 2011 week 46 CDAR94: 2002 to 2011 week 46 INAHTA: 2003 to 2011 week 46 NHSEED: 1995 to 2011 week 46

Suchfilter Nicht vorhanden

Tabelle 4-136: DIMDI:Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 18. November 2011

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	705796
2	(CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis" OR SH="multiple sclerosis") OR FT=multiple sclerosis	2855
3	(CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis") OR FT=disseminated sclerosis	1633
4	(CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata" OR SH="encephalomyelitis disseminata") OR FT=encephalomyelitis disseminata	1
5	(CT D ("MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING"; "MULTIPLE	1899

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS,	
	PRIMARY PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE	
	RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING";	
	"MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE"; "MULTIPLE	
	SCLEROSIS, SECONDARY PROGRESSIVE") OR UT=("MULTIPLE	
	SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING"; "MULTIPLE SCLEROSIS,	
	ACUTE RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC	
	PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY	
	PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE	
	RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING";	
	"MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE"; "MULTIPLE	
	SCLEROSIS, SECONDARY PROGRESSIVE") OR IT=("MULTIPLE	
	SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING"; "MULTIPLE SCLEROSIS,	
	ACUTE RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC	
	PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY	
	PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE	
	RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING";	
	"MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE"; "MULTIPLE	
	SCLEROSIS, SECONDARY PROGRESSIVE") OR SH=("MULTIPLE	
	SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING"; "MULTIPLE SCLEROSIS,	
	ACUTE RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC	
	PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY	
	PROGRESSIVE'; "MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE	
	RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING";	
	"MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE"; "MULTIPLE	
	SCLEROSIS, SECONDARY PROGRESSIVE")) OR FT=(MULTIPLE	
	SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING; MULTIPLE SCLEROSIS,	
	ACUTE RELAPSING; MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC	
	PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY PROGRESSIVE;	
	MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE RELAPSING; MULTIPLE	
	SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING; MULTIPLE SCLEROSIS,	
	REMITTENT PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, SECONDARY	
	PROGRESSIVE)	
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	2856
7	(CT D "PHYSICAL THERAPY MODALITY" OR UT="PHYSICAL	12514
	THERAPY MODALITY" OR IT="PHYSICAL THERAPY MODALITY" OR	
	SH="PHYSICAL THERAPY MODALITY") OR FT=PHYSICAL	
	THERAPY MODALITY	
8	(CT D "PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)" OR UT="PHYSICAL	25
	THERAPY (SPECIALTY)" OR IT="PHYSICAL THERAPY	
	(SPECIALTY)" OR SH="PHYSICAL THERAPY (SPECIALTY)") OR	
	FT=PHYSICAL THERAPY SPECIALTY	
9	(CT D "PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE" OR UT="PHYSICAL	12514
	THERAPY TECHNIQUE" OR IT="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE"	
	OR SH="PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE") OR FT=PHYSICAL	
	THERAPY TECHNIQUE	
10	(CT D "PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)" OR	12529
10	(0.2 IIII of the transfer of t	12329

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	UT="PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)" OR IT="PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)" OR SH="PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)") OR FT=PHYSIOTHERAPY TECHNIQUES	
11	(CT D "PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)" OR UT="PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)" OR IT="PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)" OR SH="PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)") OR FT=PHYSIOTHERAPY SPECIALTY	11
12	(CT D ("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training") OR UT=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training") OR IT=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training") OR SH=("isokinetic exercise"; "isometric exercise"; "isometric exercise"; "movement therapy"; "muscle training")) OR FT=(isokinetic exercise; isometric exercise; movement therapy; muscle training)	11314
13	(CT D ("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR UT= ("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR IT=("home physiotherapy"; "joint mobilization") OR SH=("home physiotherapy"; "joint mobilization")) OR FT=(home physiotherapy; joint mobilization)	70
14	(CT D "exercise movement techniques" OR UT="exercise movement techniques" OR IT="exercise movement techniques" OR SH="exercise movement techniques") OR FT=exercise movement techniques	912
15	(CT D "bobath" OR UT="bobath" OR IT="bobath" OR SH="bobath") OR FT=bobath	79
16	(CT D "vojta" OR UT="vojta" OR IT="vojta" OR SH="vojta") OR FT=vojta	10
17	(CT D "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR UT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR IT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR SH="proprioceptive neuromuscular facilitation") OR FT=proprioceptive neuromuscular facilitation	63
18	(CT D "REHABILITATION" OR UT="REHABILITATION" OR IT="REHABILITATION" OR SH="REHABILITATION") OR FT=REHABILITATION	24013
19	(CT D "REHABILITATION OUTCOME" OR UT="REHABILITATION OUTCOME" OR IT="REHABILITATION OUTCOME" OR SH="REHABILITATION OUTCOME") OR FT=REHABILITATION OUTCOME	79390
20	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	108728
21	6 AND 20	646
22	(21) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	617

#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	38258
24	6 AND 23	267
25	(24) AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN) AND pps=Mensch	259

# $Such strategien \ f\"{u}r \ die \ Vergleichstherapie - Suche \ nach \ nicht-randomisierten \ klinischen \ Studien$

**Datenbankname** Medline Direct

Suchoberfläche DIMDI

**Datum der Suche** 03.06.2011

**Zeitsegment** 1950 to 2011 week 22

Suchfilter Nicht vorhanden

Tabelle 4-137: DIMDI: Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 03. Juni 2011

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	20915517
2	CT=("MULTIPLE SCLEROSIS"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING"; "NEUROMYELITIS OPTICA"; "MULTIPLE SCLEROSIS"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING"; "NEUROMYELITIS OPTICA"; "MULTIPLE SCLEROSIS"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE")	36846
3	FT=(MULTIPLE SCLEROSIS; MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING; NEUROMYELITIS OPTICA; MULTIPLE SCLEROSIS; MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING; NEUROMYELITIS OPTICA; MULTIPLE SCLEROSIS; MULTIPLE SCLEROSIS; CHRONIC PROGRESSIVE)	46360
4	(CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis" OR SH="multiple sclerosis")	36846
5	(CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis")	36848
6	FT=disseminated sclerosis	625
7	(CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata")	0
8	FT=encephalomyelitis disseminata	1394
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	47608
10	(CT D "physiotherapy" OR UT="physiotherapy" OR IT="physiotherapy" OR SH="physiotherapy")	4
11	FT=physiotherapy	9068

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	(CT D "physical therapy" OR UT="physical therapy" OR IT="physical therapy" OR SH="physical therapy")	2045
13	FT=physical therapy	30834
14	CT="PHYSICAL THERAPY MODALITIES"	22381
15	FT=PHYSICAL THERAPY MODALITIES	22425
16	CT=("EXERCISE THERAPY"; "MOTION THERAPY, CONTINUOUS PASSIVE"; "MUSCLE STRETCHING EXERCISES"; "RESISTANCE TRAINING"; "EXERCISE THERAPY"; "MOTION THERAPY, CONTINUOUS PASSIVE"; "MUSCLE STRETCHING EXERCISES"; "RESISTANCE TRAINING")	22805
17	(CT D "exercise therapy" OR UT="exercise therapy" OR IT="exercise therapy" OR SH="exercise therapy")	22805
18	FT=exercise therapy	21281
19	CT="EXERCISE MOVEMENT TECHNIQUES	224
20	(CT D "exercise movement techniques" OR UT="exercise movement techniques" OR IT="exercise movement techniques")	4081
21	FT=exercise movement techniques	225
22	(CT D "bobath" OR UT="bobath" OR IT="bobath" OR SH="bobath")	0
23	FT=bobath	162
24	(CT D "vojta" OR UT="vojta" OR IT="vojta" OR SH="vojta")	0
25	FT=vojta	72
26	(CT D "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR UT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR IT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR SH="proprioceptive neuromuscular facilitation")	0
27	FT=proprioceptive neuromuscular facilitatio	120
28	CT=("REHABILITATION"; "ACTIVITIES OF DAILY LIVING"; "EXERCISE THERAPY"; "MOTION THERAPY, CONTINUOUS PASSIVE")	76663
29	(CT D "rehabilitation" OR UT="rehabilitation" OR IT="rehabilitation" OR SH="rehabilitation")	124983
30	FT=rehabilitation	195841
31	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	294669
32	CT="WALKING"	13614
33	(CT D "WALKING" OR UT="WALKING" OR IT="WALKING" OR SH="WALKING")	13664
34	FT=WALKING	37857
35	(CT D "mobility" OR UT="mobility" OR IT="mobility" OR SH="mobility")	0
36	FT=mobility	97616
37	FT=(MOBILITY LIMITATION; MOBILITY LIMITATIONS)	1383

#	Suchbegriffe	Ergebnis
38	(CT D ("MOBILITY LIMITATION"; "MOBILITY LIMITATIONS") OR UT=("MOBILITY LIMITATION"; "MOBILITY LIMITATIONS") OR IT= ("MOBILITY LIMITATION"; "MOBILITY LIMITATIONS") OR SH= ("MOBILITY LIMITATION"; "MOBILITY LIMITATIONS"))	1217
39	(CT D "walking limitation" OR UT="walking limitation" OR IT="walking limitation")	0
40	FT=walking limitation	21
41	CT=("AMBULATION"; "AMBULATION DIFFICULTY"; "AMBULATION DISORDER, NEUROLOGIC"; "AMBULATION DISORDERS, NEUROLOGIC")	16664
42	FT=(AMBULATION ; AMBULATION DIFFICULTY ; AMBULATION DISORDER, NEUROLOGIC ; AMBULATION DISORDERS, NEUROLOGIC )	7421
43	(CT D "ambulation" OR UT="ambulation" OR IT="ambulation" OR SH="ambulation")	13662
44	(CT D "locomotion" OR UT="locomotion" OR IT="locomotion" OR SH="locomotion")	106636
45	FT=locomotion	27177
46	CT=("LOCOMOTION"; "LOCOMOTION DISORDER, NEUROLOGIC"; "LOCOMOTION DISORDERS, NEUROLOGIC")	18253
47	FT=(LOCOMOTION ; LOCOMOTION DISORDER, NEUROLOGIC ; LOCOMOTION DISORDERS, NEUROLOGIC )	27177
48	(CT D "walking speed" OR UT="walking speed" OR IT="walking speed" OR SH="walking speed")	0
49	FT=walking speed	2200
50	(CT D "muscle strength" OR UT="muscle strength" OR IT="muscle strength" OR SH="muscle strength")	11082
51	FT=muscle strength	12247
52	CT=("MUSCLE STRENGTH"; "MUSCLE STRETCHING EXERCISE"; "MUSCLE STRETCHING EXERCISES")	5028
53	FT=(MUSCLE STRENGTH; MUSCLE STRETCHING EXERCISE; MUSCLE STRETCHING EXERCISES)	12656
54	(CT D "T25-FW" OR UT="T25-FW" OR IT="T25-FW" OR SH="T25-FW")	0
55	FT=T25-FW	1
56	(CT D "25FWT" OR UT="25FWT" OR IT="25FWT" OR SH="25FWT")	0
57	FT=25FWT	1
58	(CT D "25-Foot Walk" OR UT="25-Foot Walk" OR IT="25-Foot Walk" OR SH="25-Foot Walk")	0
59	FT=25-Foot Walk	55
60	(CT D "T25FW" OR UT="T25FW" OR IT="T25FW" OR SH="T25FW")	0
61	FT=T25FW	16
62	(CT D "7.62 m" OR UT="7.62 m" OR IT="7.62 m" OR SH="7.62 m")	0
63	FT=7.62 m	11

#	Suchbegriffe	Ergebnis
64	(CT D "6MWT" OR UT="6MWT" OR IT="6MWT" OR SH="6MWT")	0
65	FT=6MWT	540
66	(CT D "6-minute walk test" OR UT="6-minute walk test" OR IT="6-minute walk test" OR SH="6-minute walk test")	0
67	FT=6-minute walk test	696
68	(CT D "MSWS-12" OR UT="MSWS-12" OR IT="MSWS-12" OR SH="MSWS-12")	0
69	FT=MSWS-12	15
70	(CT D "Multiple Sclerosis Walking Scale" OR UT="Multiple Sclerosis Walking Scale" OR IT="Multiple Sclerosis Walking Scale" OR SH="Multiple Sclerosis Walking Scale"	0
71	FT=Multiple Sclerosis Walking Scale	15
72	(CT D "Lower Extremity Manual Muscle Test" OR UT="Lower Extremity Manual Muscle Test" OR IT="Lower Extremity Manual Muscle Test" OR SH="Lower Extremity Manual Muscle Test")	0
73	FT=Lower Extremity Manual Muscle Test	1
74	(CT D "LEMMT" OR UT="LEMMT" OR IT="LEMMT" OR SH="LEMMT")	0
75	FT=LEMMT	0
76	(CT D "Ashworth Scale" OR UT="Ashworth Scale" OR IT="Ashworth Scale" OR SH="Ashworth Scale")	0
77	FT=Ashworth Scale	639
78	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77	255539
79	9 AND 31 AND 78	342

**Datenbankname** EMBASE

Suchoberfläche DIMDI

**Datum der Suche** 03.06.2011

**Zeitsegment** 1947 to 2011 week 22

Suchfilter Nicht vorhanden

Tabelle 4-138: DIMDI: Suchstrategie EMBASE 1947 bis heute: am 03. Juni 2011

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	24931048
2	CT="MULTIPLE SCLEROSIS"	58398

#	Suchbegriffe	Ergebnis	
3	(CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis" OR SH="multiple sclerosis")	58745	
4	FT=multiple sclerosis	63683	
5	(CT D "Neuromyelitis optica" OR UT="Neuromyelitis optica" OR IT="Neuromyelitis optica" OR SH="Neuromyelitis optica")	1483	
6	FT=Neuromyelitis optica	1000	
7	(CT D "Multiple Sclerosis Chronic Progressive" OR UT="Multiple Sclerosis Chronic Progressive" OR IT="Multiple Sclerosis Chronic Progressive" OR SH="Multiple Sclerosis Chronic Progressive")	ic 0	
8	FT=Multiple Sclerosis Chronic Progressive	5	
9	(CT D "Multiple Sclerosis Relapsing Remitting" OR UT="Multiple Sclerosis Relapsing Remitting" OR IT="Multiple Sclerosis Relapsing Remitting" OR SH="Multiple Sclerosis Relapsing Remitting")	0	
10	FT=Multiple Sclerosis Relapsing Remitting	13	
11	(CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis")	58398	
12	FT=disseminated sclerosis	1071	
13	(CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata")	3	
14	FT=encephalomyelitis disseminata	110	
15	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	64410	
16	(CT D "physiotherapy" OR UT="physiotherapy" OR IT="physiotherapy" OR SH="physiotherapy")	45528	
17			
18	FT=physiotherapy	50232	
19	CT="PHYSIOTHERAPY"	44891	
20	(CT D "physical therapy" OR UT="physical therapy" OR IT="physical therapy" OR SH="physical therapy")	45545	
21	FT=physical therapy	12191	
22	CT=("ISOKINETIC EXERCISE"; "ISOMETRIC EXERCISE"; "MOVEMENT THERAPY"; "MUSCLE TRAINING")	8676	
23	FT=(ISOKINETIC EXERCISE ; ISOMETRIC EXERCISE ; MOVEMENT THERAPY ; MUSCLE TRAINING )	11231	
24	(CT D "exercise therapy" OR UT="exercise therapy" OR IT="exercise therapy" OR SH="exercise therapy")	39053	
25	FT=exercise therapy	2203	
26	CT=("HOME PHYSIOTHERAPY"; "JOINT MOBILIZATION")	460	
27	FT=(HOME PHYSIOTHERAPY ; JOINT MOBILIZATION )	647	
28	(CT D "exercise movement techniques" OR UT="exercise movement techniques" OR IT="exercise movement techniques" OR SH="exercise movement techniques")	38991	

#	Suchbegriffe	Ergebnis	
29	FT=exercise movement techniques	5	
30	(CT D "bobath" OR UT="bobath" OR IT="bobath" OR SH="bobath")	3	
31	FT=bobath	371	
32	(CT D "vojta" OR UT="vojta" OR IT="vojta" OR SH="vojta")	2	
33	FT=vojta	175	
34	(CT D "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR UT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR IT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR SH="proprioceptive neuromuscular facilitation")		
35	FT=proprioceptive neuromuscular facilitation	203	
36	(CT D "rehabilitation" OR UT="rehabilitation" OR IT="rehabilitation" OR SH="rehabilitation")	183222	
37	FT=rehabilitation	331721	
38	CT="REHABILITATION"	44449	
39	CT="COMMUNITY BASED REHABILITATION"	250	
40	16 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	472385	
41	(CT D "walking" OR UT="walking" OR IT="walking" OR SH="walking")	41735	
42	FT=walking	53569	
43	CT=("WALKING"; "GAIT"; "WALKING SPEED"; "WALKING"; "GAIT"; "WALKING SPEED") 4		
44	FT=(WALKING; GAIT; WALKING SPEED; WALKING; GAIT; WALKING SPEED)		
45	(CT D "mobility" OR UT="mobility" OR IT="mobility" OR SH="mobility")	654	
46	FT=mobility	119283	
47	CT="MOBILITY"	289	
48	(CT D "mobility limitation" OR UT="mobility limitation" OR IT="mobility limitation")	2444	
49	FT=mobility limitation	157	
50	CT=("WALKING DIFFICULTY"; "WALKING DIFFICULTY"; "WALKING DIFFICULTY")	2415	
51	FT=WALKING DIFFICULTY	2491	
52	(CT D "walking limitation" OR UT="walking limitation" OR IT="walking limitation")	0	
53	FT=walking limitation	23	
54	(CT D "ambulation" OR UT="ambulation" OR IT="ambulation" OR SH="ambulation")	15419	
55	FT=ambulation	7804	
56	CT="MOBILIZATION"	15394	
57	FT=MOBILIZATION	56047	

#	Suchbegriffe	Ergebnis	
58	(CT D "locomotion" OR UT="locomotion" OR IT="locomotion" OR SH="locomotion")	99394	
59	FT=locomotion	45913	
60	(CT D "walking speed" OR UT="walking speed" OR IT="walking speed" OR SH="walking speed")	3122	
61	FT=walking speed	4199	
62	CT=("WALKING SPEED"; "WALKING SPEED")	3115	
63	(CT D "muscle strength" OR UT="muscle strength" OR IT="muscle strength" OR SH="muscle strength")		
64	FT=muscle strength	26930	
65	CT=("MUSCLE STRENGTH"; "MUSCLE STRENGTH"; "MUSCLE STRENGTH")	23649	
66	(CT D "T25-FW" OR UT="T25-FW" OR IT="T25-FW" OR SH="T25-FW")	0	
67	FT=T25-FW	1	
68	(CT D "25FWT" OR UT="25FWT" OR IT="25FWT" OR SH="25FWT")	0	
69	FT=25FWT	1	
70	(CT D "25-Foot Walk" OR UT="25-Foot Walk" OR IT="25-Foot Walk" OR SH="25-Foot Walk")		
71	FT=25-Foot Walk		
72	(CT D "T25FW" OR UT="T25FW" OR IT="T25FW" OR SH="T25FW")	1	
73	FT=T25FW	14	
74	(CT D "7.62 m" OR UT="7.62 m" OR IT="7.62 m" OR SH="7.62 m")	0	
75	FT=7 62 m	12	
76	(CT D "6MWT" OR UT="6MWT" OR IT="6MWT" OR SH="6MWT")	6	
77	FT=6MWT	539	
78	(CT D "6-minute walk test" OR UT="6-minute walk test" OR IT="6-minute walk test" OR SH="6-minute walk test")	28	
79	FT=6-minute walk test	758	
80	(CT D "MSWS-12" OR UT="MSWS-12" OR IT="MSWS-12" OR SH="MSWS-12")	0	
81	FT=MSWS-12	15	
82	(CT D "Multiple Sclerosis Walking Scale" OR UT="Multiple Sclerosis Walking Scale" OR IT="Multiple Sclerosis Walking Scale" OR SH="Multiple Sclerosis Walking Scale")	2	
83	CT="MULTIPLE SCLEROSIS WALKING SCALE 12"	3	
84	FT=Multiple Sclerosis Walking Scale	15	
85	FT=MULTIPLE SCLEROSIS WALKING SCALE 12	8	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
86	(CT D "Lower Extremity Manual Muscle Test" OR UT="Lower Extremity Manual Muscle Test" OR IT="Lower Extremity Manual Muscle Test" OR SH="Lower Extremity Manual Muscle Test")	
87	FT=Lower Extremity Manual Muscle Test	0
88	(CT D "LEMMT" OR UT="LEMMT" OR IT="LEMMT" OR SH="LEMMT")	0
89	FT=LEMMT	0
90	CT=("ASHWORTH SCALE"; "ASHWORTH SCALE SCORE"; "ASHWORTH SCORE"; "ASHWORTH TEST")	64
91	FT=(ASHWORTH SCALE ; ASHWORTH SCALE SCORE ; ASHWORTH SCORE ; ASHWORTH SPASTICITY SCORE ; ASHWORTH TEST )	877
92	(CT D "Ashworth Scale" OR UT="Ashworth Scale" OR IT="Ashworth Scale" OR SH="Ashworth Scale")	56
93	FT=Ashworth Scale	774
94	41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79 OR 80 OR 81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90 OR 91 OR 92 OR 93	331245
95	15 AND 40 AND 94	631
96	95 NOT SU=Medline	560

DatenbanknameCochraneSuchoberflächeDIMDIDatum der Suche03.06.2011

**Zeitsegment** CCTR93: 1948 to 2011 week 22

CDSR93: 1995 to 2011 week 22 CDAR94: 2002 to 2011 week 22 INAHTA: 2003 to 2011 week 22 NHSEED: 1995 to 2011 week 22

Suchfilter Nicht vorhanden

Tabelle 4-139: DIMDI:Suchstrategie Cochrane 1948 bis heute: am 03. Juni 2011

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	705883

#	Suchbegriffe	Ergebnis	
2	CT=("MULTIPLE SCLEROSIS"; "MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE RELAPSING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING"; "MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE"; "MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTING-RELAPSING")	1667	
3	FT=(MULTIPLE SCLEROSIS; MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE FULMINATING; MULTIPLE SCLEROSIS, ACUTE RELAPSING; MULTIPLE SCLEROSIS, CHRONIC PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, PRIMARY PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, PROGRESSIVE RELAPSING; MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING REMITTING; MULTIPLE SCLEROSIS, RELAPSING-REMITTING; MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTENT PROGRESSIVE; MULTIPLE SCLEROSIS, REMITTING-RELAPSING)	2808	
4	(CT D "multiple sclerosis" OR UT="multiple sclerosis" OR IT="multiple sclerosis" OR SH="multiple sclerosis")	1670	
5	(CT D "neuromyelitis optica" OR UT="neuromyelitis optica" OR IT="neuromyelitis optica" OR SH="neuromyelitis optica")	4	
6	FT=neuromyelitis optica	6	
7	CT="DISSEMINATED SCLEROSIS"	1309	
8	(CT D "disseminated sclerosis" OR UT="disseminated sclerosis" OR IT="disseminated sclerosis" OR SH="disseminated sclerosis")	1670	
9	FT=disseminated sclerosis	1	
10	(CT D "encephalomyelitis disseminata" OR UT="encephalomyelitis disseminata" OR IT="encephalomyelitis disseminata")	0	
11	FT=encephalomyelitis disseminata	1	
12	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	2813	
13	CT=("PHYSIOTHERAPY (SPECIALTY)"; "PHYSIOTHERAPY (TECHNIQUES)")	2074	
14	(CT D "physiotherapy" OR UT="physiotherapy" OR IT="physiotherapy" OR SH="physiotherapy")	489	
15	FT=physiotherapy	2554	
16	CT=("PHYSICAL THERAPY MODALITIES"; "PHYSICAL THERAPY MODALITY"; "PHYSICAL THERAPY TECHNIQUE"; "PHYSICAL THERAPY TECHNIQUES")	2057	
17	(CT D "Physical therapy" OR UT="Physical therapy" OR IT="Physical therapy" OR SH="Physical therapy")	121	
18	FT=Physical therapy	3089	
19	CT=("EXERCISE THERAPY"; "EXERCISE, ISOMETRIC"; "EXERCISE, MUSCLE STRETCHING"; "EXERCISE, PHYSICAL")	13352	
20	FT=(EXERCISE THERAPY ; EXERCISE, ISOMETRIC ; EXERCISE, MUSCLE STRETCHING ; EXERCISE, PHYSICAL )	5564	
21	(CT D "exercise therapy" OR UT="exercise therapy" OR IT="exercise therapy" OR SH="exercise therapy")	4826	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	FT=exercise therapy	4442
23	CT="EXERCISE MOVEMENT TECHNIQUES"	66
24	FT=EXERCISE MOVEMENT TECHNIQUES	66
25	(CT D "exercise movement techniques" OR UT="exercise movement techniques" OR IT="exercise movement techniques")	827
26	(CT D "bobath" OR UT="bobath" OR IT="bobath" OR SH="bobath")	2
27	FT=bobath	77
28	(CT D "vojta" OR UT="vojta" OR IT="vojta" OR SH="vojta")	0
29	FT=vojta	10
30	(CT D "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR UT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR IT="proprioceptive neuromuscular facilitation" OR SH="proprioceptive neuromuscular facilitation")	5
31	FT=proprioceptive neuromuscular facilitation	62
32	CT="REHABILITATION"	575
33	(CT D "rehabilitation" OR UT="rehabilitation" OR IT="rehabilitation" OR SH="rehabilitation")	11958
34	FT=rehabilitation	16440
35	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34	
36	CT="WALKING"	2100
37	(CT D "walking" OR UT="walking" OR IT="walking" OR SH="walking")	2105
38	FT=walking	5216
39	(CT D "mobility" OR UT="mobility" OR IT="mobility" OR SH="mobility")	5
40	FT=mobility	2416
41	CT=("MOBILITY LIMITATION"; "MOBILITY LIMITATIONS")	109
42	(CT D "mobility limitation" OR UT="mobility limitation" OR IT="mobility limitation")	109
43	FT=mobility limitation	115
44	(CT D "walking limitation" OR UT="walking limitation" OR IT="walking limitation")	0
45	FT=walking limitation	2
46	CT=("AMBULATION"; "AMBULATION DIFFICULTY"; "AMBULATION DISORDER, NEUROLOGIC"; "AMBULATION DISORDERS, NEUROLOGIC")	2305
47	(CT D "ambulation" OR UT="ambulation" OR IT="ambulation" OR SH="ambulation")	2105
48	FT=ambulation	1069
49	FT=(AMBULATION; AMBULATION DIFFICULTY; AMBULATION DISORDER, NEUROLOGIC; AMBULATION DISORDERS, NEUROLOGIC)	1069

#	Suchbegriffe	Ergebnis	
50	(CT D "locomotion" OR UT="locomotion" OR IT="locomotion" OR SH="locomotion")	3755	
51	FT=locomotion	423	
52	CT=("LOCOMOTION"; "LOCOMOTION DISORDER, NEUROLOGIC"; "LOCOMOTION DISORDERS, NEUROLOGIC")	489	
53	(CT D "walking speed" OR UT="walking speed" OR IT="walking speed" OR SH="walking speed")	42	
54	FT=walking speed	405	
55	CT=("MUSCLE STRENGTH"; "MUSCLE STRETCHING EXERCISE"; "MUSCLE STRETCHING EXERCISES")	1446	
56	FT=(MUSCLE STRENGTH; MUSCLE STRETCHING EXERCISE; MUSCLE STRETCHING EXERCISES)	2854	
57	(CT D "muscle strength" OR UT="muscle strength" OR IT="muscle strength" OR SH="muscle strength")	1945	
58	FT=muscle strength	2725	
59	(CT D "T25-FW" OR UT="T25-FW" OR IT="T25-FW" OR SH="T25-FW")	0	
60	FT=T25-FW	0	
61	(CT D "25FWT" OR UT="25FWT" OR IT="25FWT" OR SH="25FWT")	0	
62	FT=25FWT	0	
63	(CT D "25-Foot Walk" OR UT="25-Foot Walk" OR IT="25-Foot Walk" OR SH="25-Foot Walk")		
64	FT=25-Foot Walk	12	
65	(CT D "T25FW" OR UT="T25FW" OR IT="T25FW" OR SH="T25FW")	0	
66	FT=T25FW	2	
67	(CT D "7.62 m" OR UT="7.62 m" OR IT="7.62 m" OR SH="7.62 m")	0	
68	FT=7.62 m	1	
69	(CT D "6MWT" OR UT="6MWT" OR IT="6MWT" OR SH="6MWT")	0	
70	FT=6MWT	113	
71	(CT D "6-minute walk test" OR UT="6-minute walk test" OR IT="6-minute walk test" OR SH="6-minute walk test")	0	
72	FT=6-minute walk test	183	
73	(CT D "MSWS-12" OR UT="MSWS-12" OR IT="MSWS-12" OR SH="MSWS-12")	0	
74	FT=MSWS-12	0	
75	(CT D "Multiple Sclerosis Walking Scale" OR UT="Multiple Sclerosis Walking Scale" OR IT="Multiple Sclerosis Walking Scale" OR SH="Multiple Sclerosis Walking Scale")	0	
76	FT=Multiple Sclerosis Walking Scale	2	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
77	(CT D "Lower Extremity Manual Muscle Test" OR UT="Lower Extremity Manual Muscle Test" OR IT="Lower Extremity Manual Muscle Test" OR SH="Lower Extremity Manual Muscle Test")	0
78	FT=Lower Extremity Manual Muscle Test	0
79	(CT D "LEMMT" OR UT="LEMMT" OR IT="LEMMT" OR SH="LEMMT")	0
80	FT=LEMMT	0
81	(CT D "Ashworth Scale" OR UT="Ashworth Scale" OR IT="Ashworth Scale" OR SH="Ashworth Scale")	0
82	FT=Ashworth Scale	207
83	36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79 OR 80 OR 81 OR 82	12788
84	12 AND 35 AND 83	91

### Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

**Studienregister** clinicaltrials.gov

Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov

**Datum der Suche** 08.12.2010

Suchstrategie (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid)

[ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV")

[PHASE]

Treffer 23

### Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit Fampyra zur Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab anhand der Suchanfrage 14 Treffer.

**Studienregister** ClinicalTrials.gov

**Internetadresse** http://clinicaltrials.gov/

**Datum der Suche** 21.11.2011

Suchstrategie MS OR Multiple Sklerose OR Multiple Sclerosis OR

Encephalomyelitis disseminata OR Disseminated Sclerosis [gesucht in Eingabefeld "condition"] AND Dalfampridine OR Amypra OR 4-

Aminopyridine OR Fampyra OR Fampridine OR Fampridin

[gesucht in Eingabefeld "intervention"] and All Studies [gesucht in

Eingabefeld "Recruitment"]

Treffer 14

Zudem wurde eine Studienregistersuche zu dem zu bewertenden Arzneimittel auf der *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) durchgeführt. Anhand der Stichwörter wurden 11 Treffer erzielt.

**Studienregister** International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Internetadresse** http://apps.who.int/trialsearch/

**Datum der Suche** 21.11.2011

Suchstrategie MS OR Multiple Sklerose OR Multiple Sclerosis OR

Encephalomyelitis disseminata OR Disseminated sclerosis [gesucht in Eingabefeld "condition"] AND Dalfampridine OR Amypra OR 4-

Aminopyridine OR Fampyra OR Fampridine OR Fampridin [gesucht in Eingabefeld "intervention"] and ALL [gesucht in

Eingabefeld "Recruitment status"]

Treffer 11

Zusätzlich wurde nach Studien in der Datenbank *clinicalstudyresults.org* gesucht. Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zu dem zu bewertenden Arzneimittel getroffen werden. Es konnten demzufolge hier keine Studien identifiziert werden.

**Studienregister** clinical studyresults.org

**Internetadresse** http://www.clinicalstudyresults.org/

**Datum der Suche** 21.11.2011

Suchstrategie Eine Auswahl über die vorgegebene Eingabemaske ist weder für

Fampyra noch für Fampridin, Fampridine, Ampyra, Dalfampridine

oder 4-Aminopyridine möglich

Treffer 0

Die Suchen über die "Advanced Search" Funktionen der 3 berücksichtigten Studienregistern wurde für RCT mit Fampyra durchgeführt (Abschnitt 4.3.1.1.3).

#### Suchstrategie für die Vergleichstherapie

Die Suche nach registrierten Studien mit der Vergleichstherapie Physiotherapie zur Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab anhand der Suchanfrage 54 Treffer.

**Studienregister** ClinicalTrials.gov

**Internetadresse** http://www.clinicaltrials.gov/

**Datum der Suche** 21.11.2011

Suchstrategie MS OR Multiple Sclerosis OR Multiple Sklerose OR

Encephalomyelitis disseminata OR Disseminated sclerosis [gesucht in Eingabefeld "condition"] AND Physiotherapie OR Physiotherapy OR Physical Therapy OR Exercise Therapy OR Rehabilitation [gesucht in Eingabefeld "intervention"] and All Studies [gesucht in

Eingabefeld "Recruitment"]

Treffer 54

Gemäß den Anforderungen des Dossiers zur Studienregistersuche wurde auch eine Suche im Online-Studienregister *ClinicalTrials.gov* durchgeführt. Die Datenabfrage über das ICTRP ergab anhand der Suchanfrage 591 Treffer.

**Studienregister** International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Internetadresse** http://apps.who.int/trialsearch/

**Datum der Suche** 21.11.2011

Suchstrategie MS OR Multiple Sclerosis OR Multiple Sklerose OR

Encephalomyelitis disseminata OR Disseminated sclerosis [gesucht in Eingabefeld "condition"] AND Physiotherapie OR Physiotherapy OR Physical Therapy OR Exercise Therapy [gesucht in Eingabefeld

"intervention"]

Treffer 591

Zudem wurde nach Studien mit der Vergleichstherapie in der Datenbank *clinicalstudyresults.org* gesucht. Über die vorgegebene Eingabemaske konnte keine zutreffende Auswahl zu den spezifischen Stichwörtern getroffen werden. Es konnten demzufolge auch hier wieder keine Studien identifiziert werden.

**Studienregister** clinical studyresults.org

**Internetadresse** http://www.clinicalstudyresults.org/

**Datum der Suche** 21.11.2011

Suchstrategie Eine Auswahl über die vorgegebene Eingabemaske ist für die

Intervention Physiotherapie OR Physiotherapy OR Physical Therapy

OR Exercise Therapy OR Rehabilitation nicht möglich

**Treffer** 0

Die Suchen über die "Advanced Search" Funktionen der 3 berücksichtigten Studienregistern wurde für RCT mit der Vergleichstherapie Physiotherapie durchgeführt (Abschnitt4.3.2.1.1).

## Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-140: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1		Dieser Artikel ist keine
	of ambulatory impairment in multiple sclerosis, Future	randomisierte kontrollierte
	Neurology 2010, 5(5):637-643	Studie.

Tabelle 4-141: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Literaturrecherche nach RCT

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund
1	Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi SL, Vaara M, Surakka J, Pohjolainen T, Seppänen A. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. Neurology 2004; 63(11): 2034-2038	Bei dieser Publikation lag der Median des EDSS- Scores bei den untersuchten Patienten bei 2,0 (Interventionsgruppe) bzw. 2,5 (Kontrollgruppe)
2	Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. Journal of Neurology 2005; 252(7): 839-845	Bei dieser Publikation lag der Median des EDSS- Scores bei den untersuchten Patienten bei 2,0 (Interventionsgruppe) bzw. 2,5 (Kontrollgruppe)
3	Wade DT. Challenging assumptions about rehabilitation. Clinical rehabilitation 2007; 21(12): 1059-1062	Bei diesem Artikel handelt es sich um einen Review, der sich mit Demenz und Rehabilitation beschäftigt.
4	Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E and Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial Mult Scler 2011 17: 1362	In der Publikation wurden keine der in Tabelle 4-3 eingeschlossenen Endpunkte berichtet. Weiterhin macht die Publikation keine Angaben zum EDSS sondern verwendet den Ambulation Index Score.

Tabelle 4-142: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Literaturrecherche nach nicht-randomisierten klinischen Studien

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund			
Aus	Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp				
1	Baker NA, Tickle-Degnen, LR. The effectiveness of physical, psychological, and functional interventions in treating clients with multiple sclerosis: a meta-analysis. American Journal of Occupational Therapy. 2001.55 (3), 324–331.	Es handelt sich bei der Veröffentlichung um eine Meta- Analyse.			
2	Heibel M, Reimann G. Physiotherapeutische Behandlungskonzepte bei Patienten mit Multipler Sklerose. Physiotherapeutic treatment concepts in patients with multiple sclerosis. Neurologie und Rehabilitation. 2009;15 (5): 324.	Bei der Veröffentlichung handelt es sich um einen Review.			
3	Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurorehabilitation and neural repair. 2009, 23 (2): 108-116.	Es handelt sich bei der Veröffentlichung um eine Meta- Analyse.			
Aus	geschlossen wegen nicht passender Intervention				
Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. Neurorehabilitation and neural repair. 2001; 15 (3): 203-211.		Primär wurden die Effekte einer Rehabilitationsbehandlung in Kombination mit dem Johnstone Pressure Splints betrachtet. Diese Schiene ist ein Hilfsmittel (Orthese) und fällt somit in die prädefinierten Ausschlusskriterien. Zudem wurden keine Endpunkte laut den prädefinierten Einschlusskriterien erhoben. Die Gehgeschwindigkeit wurde nicht mit dem T25FW gemessen, sondern die Zeit zum Zurücklegen einer Gehstrecke von 3 m gemessen.			
2	Lo AC, Triche EW. Improving gait in multiple sclerosis using robot-assisted, body weight supported treadmill train. Neurorehabilitation and neural repair. 2008; 22 (6): 661-671.	Unterstützung beim Gehen durch den Lokomat. Entspricht einer Orthese und fällt somit in die prädefinierten Ausschlusskriterien			

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund		
3	Paul L, Rafferty D, Young S, Miller L, Mattison P, McFadyen A. The effect of functional electrical stimulation on the physiological cost of gait in people with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2008; 14 (7): 954-961.	Die Effekte der Elektrostimulation auf den Hängefuß wird untersucht. Die Studie wird ausgeschlossen, da der <i>Foot drop</i> -Stimulator ein Hilfsmittel ist, das, wie in den prädefinierten Ausschlusskriterien festgelegt, nicht der Physiotherapie zugeordnet werden kann		
Aus	geschlossen wegen nicht passender Patientenpopulati	ion		
Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi SL, Vaara M, Surakka J, Pohjolainen T, Seppänen A. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. Neurology. 2004 Dec 14;63(11):2034-8.		Die in die Studie eingeschlossenen Patienten haben im Mittel EDSS-Werte von 2,0 (Interventionsgruppe) bzw. 2,5 (Kontrollgruppe) und entsprechen damit nicht der in den Einschlusskriterien definierten Patientenpopulation.		
2	Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. J Neurol. 2005 Jul;252(7):839-45. Epub 2005 Mar 16.	Die in die Studie eingeschlossenen Patienten haben im Mittel EDSS- Werte von 2,0 (Interventionsgruppe) bzw. 2,5 (Kontrollgruppe) und entsprechen damit nicht der in den Einschlusskriterien definierten Patientenpopulation		
Aus	geschlossen wegen nicht passender Endpunkte			
1	Barrett CL, Mann GE, Taylor PN, Strike P. A randomized trial to investigate the effects of functional electrical stimulation and therapeutic exercise on walking performance for people with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2009; 15 (4): 493-504.	Endpunkte dieser Studie werden mit 10 m walking speed sowie distance walked in 3 min bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
2	Beer S, Aschbacher B, Manoglou D, Gamper E, Kool J, Kesselring J. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2008; 14 (2): 231-236.	Endpunkte dieser Studie werden mit walking velocity, 6-min walking distance, stride length und kneeextensor strength bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund	
3	Çakıt BD, Nacir B, Genç H, Saraçoglu M, Karagöz A, A H. Erdem HR, Ergün U. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2010;89 (6): 446-457.	Endpunkte dieser Studie werden mit duration of exercise, tolerated maximum workload, timed up and go test, Dynamic Gait Index, functional reach, Falls Efficacy scale, 10-m walk test, Fatigue Severity Scale, Beck Depression Inventory und Short Form 36 scores bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlußkriterien definierten Endpunkten.	
4	Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. Neurology, 2009; 73 (18): 1478-1484.	Endpunkte dieser Studie werden mit isometric muscle strength of the knee extensors (KE MVC) und functional capacity (FS; combined score of 4 tests) bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlußkriterien definierten Endpunkten.	
5	Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2010; 16 (4): 480-490.	Endpunkte dieser Studie werden mit Fatigue Severity Scale (FSS), Major Depression Inventory (MDI) und physical and mental component scores (PCS and MCS, of SF36) bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlußkriterien definierten Endpunkten.	
6	DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis.  Archives of physical medicine and rehabilitation. 2004; 85 (2): 290-297.	Endpunkte dieser Studie werden mit  AccuSwayPLUS force  Platform, Up and Go test und Leg Extensor Power Rig bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlußkriterien definierten Endpunkten.	

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund		
7	de Souza-Teixeira F, Costilla S, Ayán C, García- López D, González-Gallego J, de Paz. JA. Effects of resistance training in multiple sclerosis, International journal of sports medicine. 2009; 30 (4): 245-250.	Die Endpunkte wurden mittels Maximal Voluntary Contraction, Maximal Power, Muscular Endurance, Up and Go Test und Magnet Resonance Imaging untersucht und entsprechen damit nicht den Endpunktender prädefinierten Einschlusskriterien		
8	Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plössl A, Gütler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. Acta neurologica Scandinavica. 2009; 120 (4): 251-257.	Primäres Ziel der Studie war es die Auswirkungen der Intervention auf die durch den Patienten zurücklegbare Gehstrecke zu untersuchen. Als primärer Endpunkt wurde die Gehstrecke ermittelt, die die Patienten auf dem Laufband zurücklegen konnten. Es wurde keine Gehzeit oder Gehgeschwindigkeit mit dem T25FW ermittelt. Zudem leg der EDSS der eingeschlossenen Patienten im Mittel nicht zwischen 4-7, sondern bei 2,6 bzw. 2,8		
9	Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. Annals of neurology. 1997; 42 (2): 236-244.	Als Endpunkte wurden die Behinderung/Beeinträchtigung mittels EDSS, Functional Systems, Functional Independence Measure und London Handicap Scale gemessen. Diese entsprechen nicht den Endpunkten der prädefinierten Einschlusskriterien.		

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund	
10	Fuller KJ, Dawson K und Wiles CM. Physiotherapy in chronic multiple sclerosis: A controlled trial. Clinical rehabilitation.1996;10(3):195-204	Mobilität und Aktivitäten des täglichen Lebens in häuslicher Umgebung wurden mittels folgender Messmethoden untersucht:	
		Frenchay Activities Index	
		Rivermead Mobility Index (RMI)	
		Nottingham Extended (ADL) Index	
		Barthel ADL Index	
		Environmental Status Score	
		Incapacity Status Scale (ISS)	
		Orientation, Memory Concentration Test	
		Five-meter walk or transfer	
		Nine-hole peg test	
		Diese entsprechen nicht den Endpunkten der prädefinierten Einschlusskriterien.	
11	Grasso MG, Troisi E, Rizzi F, Morelli D, Paolucci S. Prognostic factors in multidisciplinary rehabilitation treatment in multiple sclerosis: an outcome study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2005; 11 (6): 719-724.	Endpunkte dieser Studie werden mit Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS), functional systems (FS), Barthel Index (BI) und RMI bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.	
12	Grasso MG, Pace L, Troisi E, Tonini A, Paolucci S. Prognostic factors in multiple sclerosis rehabilitation. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2009; 45 (1): 47-51.	Endpunkte dieser Studie werden mit Expanded Disability Status Scale of Kurtzke (EDSS), BI und RMI (Wilcox Test)	
		bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.	
13	Harvey L, Smith AD, Jones R. The effect of weighted leg raises on quadriceps strength, EMG parameters and functional activities in people with multiple sclerosis. Physiotherapy. 1999; 85 (3): 154-161.	Endpunkte dieser Studie werden mit walking, transferring und surface EMG activity bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlußkriterien definierten Endpunkten.	

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund	
14	Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. 2008; 79 (1): 1230-1235.	Endpunkte dieser Studie werden mit Functional Independence Measure (FIM), Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) und General Health Questionnaire (GHQ-28) bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.	
15	Laufens G, Poltz W, Reimann C, Schmiegelt F, Stempski S. Laufband- und Vojta-Physiotherapie an ausgewählten MS-Patienten – Ein Vergleich der Soforteffekte Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin. 1998; 8 (5): 174-177.	Die Soforteffekte der Intervention wurden auf einer 5,5 m langen Gehstrecke mittels folgender Größen gemessen: Geschwindigkeit, durchschnittliche Schrittlänge, durchschnittliche Zeit für den Schritt der stärker betroffenen Extremität sowie Flexion/Extension im Hüft- und Kniegelenk des stärker betroffenen Beines. Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien.	

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund		
16	Laufens G, Poltz W, Prinz E, Reimann G, Schmiegelt F. Verbesserung der Lokomotion durch kombinierte Laufband-/Vojta-Physiotherapie bei ausgewählten MS-Patienten. Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin. 1999; 9 (5): 187-189.	Untersucht wurde primär die Lokomotionsverbesserung durch die Intervention. Diese wurde auf einer 5,5 m langen Gehstrecke mittels folgender Größen gemessen: Geschwindigkeit, durchschnittliche Schrittlänge, durchschnittliche Zeit für den Schritt der stärker betroffenen Extremität sowie Hüft-Extension-Flexions-Winkel. Zudem fand eine neurologische Beurteilung ausgewählter Funktionen der Pyramidenbahnen, Kleinhirn, Stammhirn und Sensorium in Anlehnung an die Kurtzke-Beurteilungsskalen. Im stärker betroffenen Bein wurde zudem die Kniestreckerkraft und die Spastik aus Knie- und Hüftbeugung mittels der Ashworth-Skala bestimmt. Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien		
17	Laufens G, Poltz W, Prinz E, Reimann G und Schmiegelt F. Alternierende Laufband-Vojta-Laufband-Therapie bei stark gehbehinderten Patienten mit Multipler Sklerose. Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin. 2004; 14 (3): 134-139.	Beurteilung der Veränderung des Gehverhaltens durch die Intervention auf einer 5-6 m langen Strecke anhand Schrittlänge, Gehgeschwindigkeit (m/s), Zeiten für Stand- und Schwungphase (s). Zudem neurologische Einschätzungen der Verbesserungen/Verschlechterunge n bei der EDSS-Leistungsskala, der Kleinhirnsymptomatik (Functional Systems nach Kurtzke), Spastik (nach Ashworth) und der Muskelkraft (nach Medical Research Coucil-Skala). Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien		

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund		
18	Lord SE, Wade DT, Halligan PW. A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. Clinical rehabilitation. 1998; 12 (6): 477-486.	Veränderungen der Mobilität des Patienten auf Grund der Intervention wurde mittels vier Messgrößen untersucht: 10-metre timed walk, RMI, Schrittlänge und Rivermead Visual Gait Assessment. Die Balance wurde mittels dem Berg Balance Test untersucht. Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien		
19	Motl RW, Dlugonski D, Wójcicki TR, McAuley E, Mohr DC. Internet intervention for increasing physical activity in persons with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2011; 17 (1): 116-128	Effekt der Intervention auf die körperliche Aktivität wurde mittels Patientenfragebogen(Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire) untersucht, des Weiteren wurden mögliche Mediatoren des Interventionseffekts untersucht. Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien		
20	Mutluay FK, Tekeoglu A, Saip S, Altintas A, Siva A. Group exercise training approach to multiple sclerosis rehabilitation. Nobel Medicus. 2008; 4 (3): 20-26.	In dieser Studie wurden folgende Endpunkte erhoben: Neurologischer Status (EDSS Skala), Behinderungsgrad (BI), Fatigue (Fatigue Severity Scale), wahrgenommene Anstrengung (Borg Scale), Muskelstärke, Mobilität (10 m walking time) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQOL-54 survey). Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien		

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund		
21	Newman MA, Dawes H, van den Berg M, Wade, DT, Burridge J, Izadi H. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2007; 13 (1): 113-119.	Primär wurde untersucht, ob die Intervention die Anstrengung der Patienten beim Gehen reduziert (beurteilt anhand des Sauerstoffverbrauchs während einer für den Patienten angenehmen Gehgeschwindigkeit). Sekundär wurden die Effekte auf Gangparameter mittels der "Gait-Rite"-Matte, dem 10-m time und 2-minute distance sowie die Fatigue mittels  Fatigue Severity Scale untersucht.  Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien		
22	Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. Annals of neurology. 1996, 39 (4): 432-441.	Endpunkte dieser Studie werden mit maximal aerobic capacity (Vo2max), isometric strength, body composition, blood lipids, Profile of Mood States (POMS), Sickness Impact Profile (SIP) und Fatigue Severity Scale (FSS) bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
23	Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, D. Olivieri D, Chetta A. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. Physical therapy. 2007; 87 (5): 545-555.	Endpunkte dieser Studie werden mit EDSS, Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Multiple Sclerosis Quality of Life–54 questionnaire (MSQOL-54) und 6MWT bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund		
24	Rodgers MM, Mulcare JA, King DL, Mathews T, Gupta SC, Glaser RM. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. Journal of	Endpunkte dieser Studie werden mit Passive range of motion (PROM), three-dimensional kinematics, ground reaction forces		
	rehabilitation research and development. 1999; 36 (3): 183-188.	(GRF) und electromyographic information		
		bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
25	Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. Clinical rehabilitation. 2011;25 (1):14-24.	Endpunkte dieser Studie werden mit Grip strength, functional reach, four step square, timed up and go, six-minute walk tests, Multiple Sclerosis Impact, Modified Fatigue Impact		
		Scales, Becks Depression Inventory und Health Status Questionnaire Short		
		Form-36		
		bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
26	Salem Y, Scott AH, Karpatkin H, Concert G, Haller L, Kaminsky E, Weisbrot R, Spatz E. Community-based group aquatic programme for individuals with multiple sclerosis: a pilot study. Disability and rehabilitation. 2011; 33 (9): 720-728	Der Effekt der Intervention auf motorische Funktionen wie Gehgeschwindigkeit 10-Metre-Walk test), Balance (Berg Balance Scale), Greifkraft, der funktionellen Mobilität (Timed Up and Go test) sowie der fatigue (Modified Fatigue Impact Scale) wurden untersucht. Diese Endpunkte entsprechen nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien		
27	Sitzia J, Haddrell V, Rice-Oxley M. Evaluation of a nurse-led multidisciplinary neurological rehabilitation programme using the Nottingham Health Profile. Clinical rehabilitation. 1998; 12 (5): 389-394.	Der Effekt der Intervention auf die Lebensqualität wurde mittels dem Nottingham Health Profile beurteilt. Dieser Endpunkt entspricht nicht denen der prädefinierten Einschlusskriterien.		

	Im Volltext ausgeschlossenen Publikation	Grund		
28	Storr LK, Sørensen PS, Ravnborg M. The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2006; 12 (2): 235-242.	Endpunkte dieser Studie werden mit Multiple Sclerosis Impairment Scale, Expanded Disability Status Scale, Guy's Neurological Disability Scale, Nine-Hole		
		Peg Test, timed 10-metre walking, Life Appreciation and Satisfaction Questionnaire und the		
		Functional Assessment in Multiple Sclerosis		
		bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
29	Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi SL, Mäentaka K. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in	Endpunkte dieser Studie werden mit Fatigue Severity Scale (FSS) und 500-m walking test		
	men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Clinical rehabilitation. 2004; 18(7): 737-746.	bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
30	Szecsi, J, Schlick C, Schiller M, Pöllmann W, Koenig N, Straube A. Functional electrical stimulation-assisted cycling of patients with multiple sclerosis: Biomechanical and functional outcome - A pilot study. Journal of Rehabilitation Medicine. 2009; 41 (8): 674-680.	Endpunkte dieser Studie werden mit Modified Ashworth Scale, Manual Muscle Test und 10-metre Walk Test bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
31	van den Berg, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H, Sackley CM. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. 2006; 77 (4): 531-533.	Endpunkte dieser Studie werden mit 10 metre timed walk, 2 minute walk, the Rivermead Mobility Index und Fatigue Severity Scale bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		
32	Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill TP, Morgan. A Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. 2001;70 (2):174-179.	Endpunkte dieser Studie werden mit <i>Rivermead Mobility Index</i> bewertet und entsprechen damit nicht den in den Einschlusskriterien definierten Endpunkten.		

### Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-143 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

	Studienkategorie		verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag <sup>c</sup>	Publikation (ja/nein
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	[Zitat])
ggf. Zwis	chenüberschrift zur	Strukturieru	ng des Stud	ienpools		
placebok	ontrolliert					
0293- 001US	nein	ja	nein	ja(National Medical Research Corporation, 1994)	nein	nein
aktivkont	rolliert, zweckmäß	ige Vergleichst	herapie(n)			,
_						

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

### Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

	Studienkategorie				verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>			
Studie	Studie zur Zulassung des zu	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter		Studienbericht	Registereintrag	Publikation	
	bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein	1)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools								
placebokontrolliert								
DER-401	nein	ja	nein	ne	ein	Ja (ClinicalTrials.Go v, 2011e) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011e)	nein	
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)								
Nicht randomisierte kontrollierte Studien								
218MS301	nein	ja	nein	ne	ein	Ja (ClinicalTrials.Go v, 2011c) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, 2011c)	nein	

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

### Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-145 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 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MS-F202

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fampridine-SR an Patienten mit Multipler Sklerose (anhand einer Studie, die Placebo, 10 mg, 15 mg, und 20 mg Fampridine.SR Tabletten (jeweils 2 mal täglich miteinander vergleicht)
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 2 ,doppel-blind, Placebo-kontrollierte, 20-wöchige, parallele, randomisierte, multizentrisch (24) Dosis-Findungs-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	206 (1:1:1:1 Randomisierung)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:
		<ul> <li>clinically definite multiple sclerosis nach dem MC-Donald Kriterium</li> <li>zwischen 18 und 70 Jahren alt</li> <li>Informed Consent</li> <li>MSFC und zweimalige         <ul> <li>Durchführung des Timed 25 Foot</li> <li>Walk (während dem Screening)</li> <li>können durchgeführt werden</li> </ul> </li> <li>Bewältigung des timed 25 Foot Walk zwischen durchschnittlich 8-60         <ul> <li>Sekunden während dem Screening</li> </ul> </li> <li>Nicht schwanger</li> <li>Ausschlusskriterien:         <ul> <li>Schwanger, stillend ohne</li> <li>Verhütungsmethoden</li> </ul> </li> <li>Vorangegangene epilepsieartige             <ul> <li>Krampfanfälle auf einem EEG</li> <li>Bekannte Allergien auf Inhaltsstoffe von Fampridine-SR</li> <li>Teilnahme während oder 30 Tage vor Screening an einer experimentellen Studie</li> <li>Medikamenteneinnahme /Änderung der Dosis von Betaseron®,</li></ul></li></ul>
		<ul> <li>Begonnene MS –Verschlechterung innerhalb 60 Tage vor Screening</li> <li>Erhalt von Corticosteroiden (30</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Tage), Cytoxan oder Mitoxantrone(6 Monate) vor Screening  - Medizinische Verfassung (inklusive psychische Erkrankungen), die mit der Interpretation der Studienergebnissen oder der Studiendurchführung interferieren  - Klinisch relevante anormale Laborwerte oder ein abnormes ECG  - Patienten mit Angina, unkontrollierte Bluthochdruck, klinisch relevante Herz-Rhythmus-Störung oder mit einer anderen klinisch relevante kardio-vaskuläre Abnormität  - Beginn (innerhalb von 3 Wochen vor Screening) und /oder einer erwarteten Änderung der Begleitmedikation (während der Durchführung)  - Alkoholmissbrauch während des letzten Jahres  - Vorige Behandlung mit Fampridine auf irgendeine Weise,(egal ob in Selbstmedikation oder in einer vorherigen Studie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	24 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	10, 15 oder 20 mg von Fampridine-FS zweimal täglich Placebo-Tabletten 2 mal täglich
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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Prozentuale Veränderung in der Durchschnittsgeschwindigkeit anhand des 25- Foot Walk Test. Sekundäre Zielkriterien: Response-Kriterien basierend auf einer 20%-Verbesserung der Gehfähigkeit, LEMMT Test, 9-Hole Peg Test, PASAT-Test, kombinierte MSFC-Score, Ashworth-Score, CGI, SGI, MSWS-12 und MSQLI Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Veränderung in den Vitalwerten, ECG Messungen, Laborwerte und physischen Untersuchungen
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Durchführung einer Post-Hoc Responder Analyse, um die Beständigkeit der Verbesserung der Gehfähigkeit abzuschätzen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnung anhand der prozentualen Verbesserung der Geschwindigkeit und Adjustierung für multiple Vergleiche: Standardabweichung: 0.275 (geschätzt an alten Daten), alpha=0.05 und Power=80%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generierter Randomisierungscode
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nach Studienzentren stratifizierte Blockrandomisierung ; Verhältnis 1:1:1:1
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	Study drug kits wurden vor Beginn der Studie anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste vorbereitet. Während der Studie hatten nur der Biostatistiker und die, Verpacker der Medikamente Einblick in die Randomisierungsliste.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Almedica (75 Commerce Drive, Allendale, NJ 07401)
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?	Patienten, der behandelnde Mediziner und Beurteilter waren verblindet Keine Unterscheidung von Placebo und Verum (nur anhand von Randomisierungsliste)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Optisch identische Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Berechnung von ANOVA Modelle mit Behandlungsgruppe und Zenrum als Haupteffekt. Vergleich von den Behandlungsgruppen anhand des Dunnett's Test (alpha=0,05), Normalverteilungsannahme wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Test (alpha=0,05) getestet → Falls nicht normalverteilt: Rang ANOVA wurde durchgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Responder –Analysen für folgende Endpunkte: Prozentuale Verbesserung der Gehfähigkeit, Änderung im Ashworth score und Veränderung im LEMMT-Score. Vergleich der Respondergruppen wurde

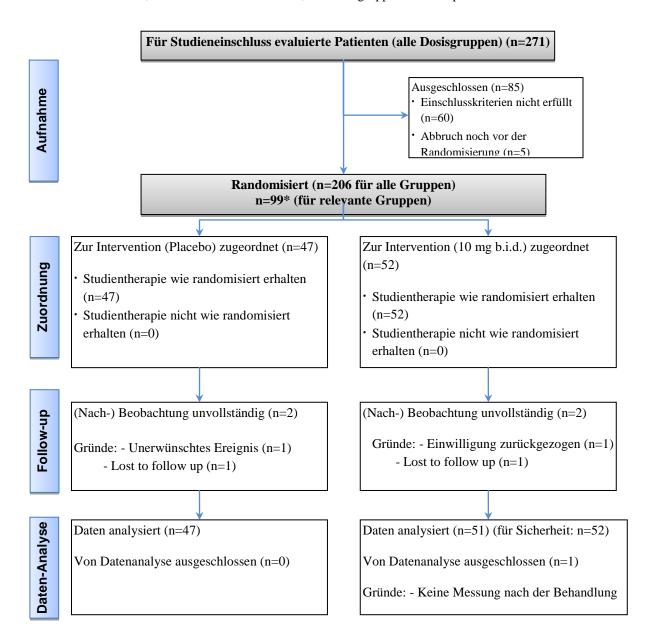
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		anhand des Cochrand-Mantel-Maenszel Test stratifiziert nach Zentrum durchgeführt
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a.) Placebo=47, 10mg=52; 15mg=50; 20mg =57 b.) Placebo=47, 10mg=51; 15mg=50; 20mg =57 c.) Placebo=47, 10mg=51; 15mg=50; 20mg =57
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: n=2 (Unerwünschtes Ereignis, Lost to follow up)  10 mg: n=2 (Einwilligung zurückgezogen, Lost to follow up)  15 mg: n=1 (Unerwünschtes Ereignis)  20 mg: n=6 (Unerwünschtes Ereignis=5, keine Compliance)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Patienten Visit: 27. Februar 2003 Letzte Patienten Visit: 18. Dezember 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach	n CONSORT 2010.	,

<sup>\*</sup> für die Nutzenbewertung ist nur die Placebo und die Behandlungsgruppe, die 10 mg Fampridine-FS erhalten haben, relevant → daher werden nur diese 2 Gruppen in dem Flow-Chart dargestellt

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

<sup>\*</sup> für die Nutzenbewertung ist nur die Placebo und die Behandlungsgruppe, die 10 mg Fampridine-FS erhalten haben, relevant → daher werden nur diese 2 Gruppen in dem Flow-Chart dargestellt

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



<sup>\*</sup> für die Nutzenbewertung ist nur die Placebo und die Behandlungsgruppe, die 10 mg Fampridine-FS erhalten haben, relevant  $\Rightarrow$  daher werden nur diese 2 Gruppen in dem Flow-Chart dargestellt

Abbildung 118: Flussdiagramm für Studie MS-F202

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MS-F203

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fampridine-SR an Patienten mit Multipler Sklerose
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3 ,doppel-blind, Placebo-kontrollierte, 21-wöchige, parallele, randomisierte, multizentrische (33) Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	301
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:  - clinically definite multiple sclerosis nach dem MC-Donald Kriterium  - zwischen 18 und 70 Jahren alt  - Informed Consent  - In der Lage sein alle benötigten Studienanweisungen sowie eine zweimalige Durchführung des Timed 25 Foot Walk (während dem Screening) zu absolvieren  - Bewältigung des timed 25 Foot Walk zwischen durchschnittlich 8-60 Sekunden während dem Screening  - Nicht schwanger  Ausschlusskriterien:  - Schwanger, stillend ohne Verhütungsmethoden  - Vorangegangene epilepsieartige Krampfanfälle auf einem EEG  - Bekannte Allergien auf Inhaltsstoffe von Fampridine-SR  - Teilnahme während oder 30 Tage vor Screening an einer experimentellen Studie  - Medikamenteneinnahme /Änderung der Dosis von Betaseron®, Avonex®, Copaxone®, or Rebif® innerhalb 90 /30 Tage vor Screening  - Begonnene MS –Verschlechterung innerhalb 60 Tage vor Screening  - Erhalt von Corticosteroiden (30 Tage), Cytoxan oder

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening  - Medizinische Verfassung (inklusive psychische Erkrankungen), die mit der Interpretation der Studienergebnissen oder der Studiendurchführung interferieren  - Klinisch relevante anormale Laborwerte oder ein abnormes ECG  - Patienten mit Angina, unkontrollierte Bluthochdruck, klinisch relevante Herz-Rhythmus-Störung oder mit einer anderen klinisch relevante kardio-vaskuläre Abnormität  - Beginn (innerhalb von 3 Wochen vor Screening) und /oder einer erwarteten Änderung der Begleitmedikation (während der Durchführung)  - Drogen- oder Alkoholmissbrauch während des letzten Jahres  - Vorige Behandlung mit Fampridine auf irgendeine Weise (egal ob in Selbstmedikation oder in einer vorherigen Studie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	33 Zentren in den USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	10 mg Fampridine-FS zweimal täglich Placebo-Tabletten zweimal täglich
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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Response zur Behandlung (basierend auf einer Verbesserung der Durchschnittsgeschwindigkeit anhand des 25-Foot Walk Test.  Sekundäre Zielkriterien: LEMMT und Ashworth-Score (CGI, SGI und MSWS-12 um das Response-Kriterium zu validieren)  Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse, Veränderung in den Vitalwerten, ECG und EEG Messungen , Laborwerte und physischen Untersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf eine konservative Annahme von dem Placebo- und dem 10 mg Fampyra- Arm der MS-F202

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine Zwischenanalyse der Sicherheits-Daten durchgeführt.  Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch:  - Patient verlangt Abbruch der Studie  - Unerwünschte Ereignisse, die den Studienabbruch erfordern, insbesondere epilepsieartige Krampfanfälle  - Krankheiten, Verletzungen, Alkoholoder Drogenmissbrauch, sofern sie die Beurteilung des klinischen Zustands beeinträchtigen oder die Beendigung der Einnahme der Studienmedikation notwendig machen  - Positiver Schwangerschafts-Urintest  - Keine Compliance
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	companies
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer- gesteuerte Randomisierungscode wurde generiert von Pharmanet, Inc, (504 Carnegie Center, Princeton, NJ 08540)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung und stratifiziert nach Behandlungscenter im Verhältnis 3:1
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	Patienten erhalten beim Screening Patientennummer , an Visit 2 werden sie zu einer Behandlungsgruppe randomisiert basierend auf der niedrigsten verfügbarer Kit-Nummer auf dem Randomization Log . Diese Nummer muss dann das Zentrum, das die Studienmedikation verteilt, gefaxt werden, um die Randomiserung zu bestätigen und um die Anlieferung zu arrangieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aptuit (75 Commerce Drive, Allendale, NJ 07401)
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?	Patienten, der behandelnde Mediziner und Beurteilter waren verblindet Keine Unterscheidung von Placebo und Verum (nur anhand von der Randomisierungsliste)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Optisch identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Unterschied Anzahl der Responders zwischen Fampyra und Placebo wurden mittels

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Cochran-Mantel-Haenzel Test untersucht,
		Validation von der klinischen Relevant der Responder-Variable mit Hilfe des MSWS-12 Scores analysiert mittels einer ANOVA. Responders vs. Non Responder Analysen wurden anhand der Endpunkte durchschnittliche SGI und CGI am Ende der Behandlungsphase untersucht. Veränderung von Baseline jeder sekundären Endpunktes (Placebo vs. Fampyra-Nonresponder vs. Responder) wurden mittels t-Test analysiert.
		Falls Normalverteilungsannahme verletzt: Nonparametrische Tests
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	a.) Placebo=72, Fampyra=229;
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	b.) Placebo=72, Fampyra=228;
	a) randomisiert wurden,     b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	c.) Placebo=72, Fampyra=224:
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Placebo: n=1 (Lost to follow up)
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fampyra: n=17 (Einwilligung zurückgezogen n=4, Unerwünschte Ereignisse n=11, Andere n=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Patienten Visit: 7. Juni 2005 Letzte Patienten Visit: 28. Juni 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach	CONSORT 2010.	

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

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

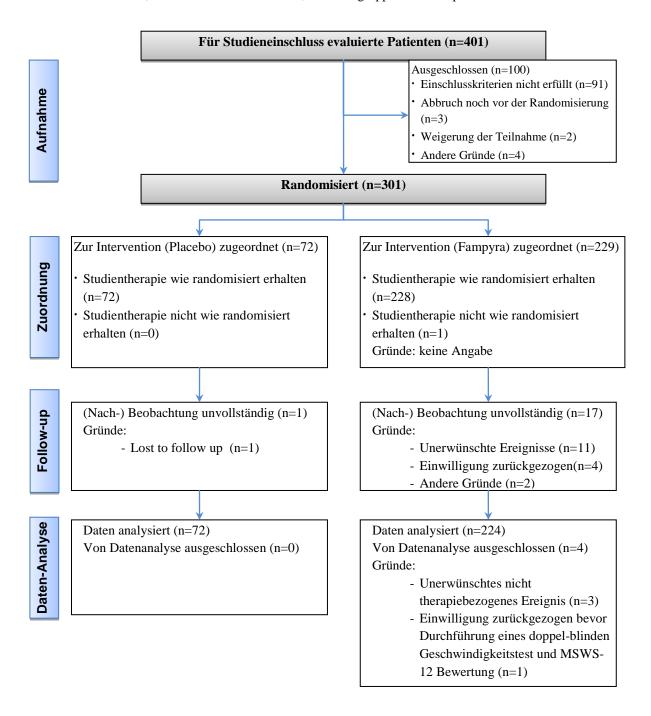


Abbildung 119: Flussdiagramm für Studie MS-F203

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MS-F204

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fampridine-SR (10mg 2 mal täglich) an Patienten mit Multipler Sklerose und Untersuchung der Dauer dieses Effekt über ein 12 Stundenintervall
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3 ,doppel-blind, Placebo-kontrollierte, 14-wöchige, parallele, randomisierte, multizentrische (39) Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	239
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:
		- clinically definite multiple sclerosis nach dem MC-Donald Kriterium
		- zwischen 18 und 70 Jahren alt
		- Informed Consent
		- In der Lage sein alle benötigten Studienanweisungen sowie eine zweimalige Durchführung des Timed 25 Foot Walk (während dem Screening) zu absolvieren
		- Bewältigung des timed 25 Foot Walk zwischen durchschnittlich 8-60 Sekunden während dem Screening
		- Nicht schwanger
		Ausschlusskriterien:
		- Schwanger, stillend ohne Verhütungsmethoden
		<ul> <li>Vorangegangene <u>epilepsieartige</u></li> <li><u>Krampfanfälle</u> auf einem EEG</li> </ul>
		- Bekannte Allergien auf Inhaltsstoffe von Fampridine-SR
		- Teilnahme während oder 30 Tage vor Screening an einer experimentellen Studie
		- Medikamenteneinnahme /Änderung der Dosis von Betaseron®, Avonex®, Copaxone®, or Rebif® innerhalb 90/30 Tage vor Screening
		- Begonnene MS –Verschlechterung innerhalb 60 Tage vor Screening
		- Erhalt von Corticosteroiden (30

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Characteristicum	Tage), Cytoxan oder Mitoxantrone(6 Monate) vor Screening  - Medizinische Verfassung (inklusive psychische Erkrankungen), die mit der Interpretation der Studienergebnissen oder der Studiendurchführung interferieren  - Klinisch relevante anormale Laborwerte oder ein abnormes ECG  - Patienten mit Angina, unkontrollierte Bluthochdruck, klinisch relevante Herz-Rhythmus-Störung oder mit einer anderen klinisch relevante kardio-vaskuläre Abnormität  - Beginn (innerhalb von 3 Wochen vor Screening) und /oder einer erwarteten Änderung der Begleitmedikation (während der Durchführung)  - Drogen- oder Alkoholmissbrauch während des letzten Jahres  - Vorige Behandlung mit Fampridine auf irgendeine Weise (egal ob in
4b	Studienorganisation und Ort der	Selbstmedikation oder in einer vorherigen Studie)  39 Zentren in den USA und Kanada
	Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	10 mg Fampridine-FS zweimal täglich Placebo-Tabletten zweimal täglich
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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Um zu zeigen, dass Patienten mit einer Fampridine-FS-Behandlung eine Verbesserung in ihrer Gehgeschwindigkeit anhand des 25 Foot walk test haben im Gegensatz zu Patienten mit Placebo.  Sekundäre Zielkriterien: Um eine Verbesserung der Beinkraft (leg strength) bei a.) Fampridine-Responder vs. Placebo b.) Fampridine-NonResponder vs. Placebo zu zeigen Um die Effekt von Fampyra am Ende eines Intervalls (nach 10 -12 Stunden) zu messen
		anhand der Gehgeschwindigkeit und der Beinstärke Untersuchung des Ashworth-Score, CGI, SGI und MSWS-12

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf Annahmen über das Response- Kriterien von den Studien MS-F202 und MS- F203und der niedrigen Abbruchrate in diesen 2 Wochen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden sechs Zwischenanalysen der Sicherheits-Daten durchgeführt.  Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch:  - Patient verlangt Abbruch der Studie  - Unerwünschte Ereignisse, die den Studienabbruch erfordern, insbesondere epilepsieartige Krampfanfälle  - Krankheiten, Verletzungen, Alkoholoder Drogenmissbrauch, sofern sie die Beurteilung des klinischen Zustands beeinträchtigen oder die Beendigung der Einnahme der Studienmedikation notwendig machen  - Positiver Schwangerschafts-Urintest keine Compliance
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer- gesteuerte Randomisierungscode wurde generiert von Pharmanet, Inc, (504 Carnegie Center, Princton, NJ 08540)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung und stratifiziert nach Behandlungscenter im Verhältnis 1:1
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	Patienten erhalten beim Screening Patientennummer, an Visit 2 werden sie zu einer Behandlungsgruppe randomisiert basierend auf der niedrigsten verfügbarer Kit-Nummer auf dem Randomization Log. Diese Nummer muss dann das Zentrum, das die Studienmedikation verteilt, gefaxt werden, um die Randomiserung zu bestätigen und um die Anlieferung zu arrangieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aptuit (75 Commerce Drive, Allendale, NJ 07401)
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	Patienten, der behandelnde Mediziner und Beurteilter waren verblindet Keine Unterscheidung von Placebo und Verum (nur anhand von der

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	Randomisierungsliste)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Optisch identisch
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Unterschied Anzahl der Responders zwischen Fampyra und Placebo wurden mittels Cochran-Mantel-Haenzel Test untersucht,
		t-Tests, um die Unterschied in der Veränderung des LEMMT- <i>Score</i> s in den Gruppen Placebo, Responder und Non- Responder
		Falls Normalverteilungsannahme verletzt: Nonparametrische Tests
		Deskriptive Statistik für Veränderung im Asworth Scores (Responder – Analyse); Veränderung im MSWS-12 (Responder- Analyse ohne Behandlungsgruppe); durchschnittliche SGI und CGI am Ende der Behandlungsphase (Responder-Analyse),
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	a.) Placebo=119, Fampyra=120; b.) Placebo=119, Fampyra=120; c.) Placebo=118, Fampyra=119:
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: n=5 (Unerwünschtes Ereignis n=4; Protokollverletzung n=1) Fampyra: n=7 (Protokollverletzung n=2, Unerwünschte Ereignisse n=4, Andere n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patienten Visit: 22. Mai 2007 Letzter Patienten Visit: 27. Februar 2008
	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Regulär beendet
14b	wurde	regular section

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

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

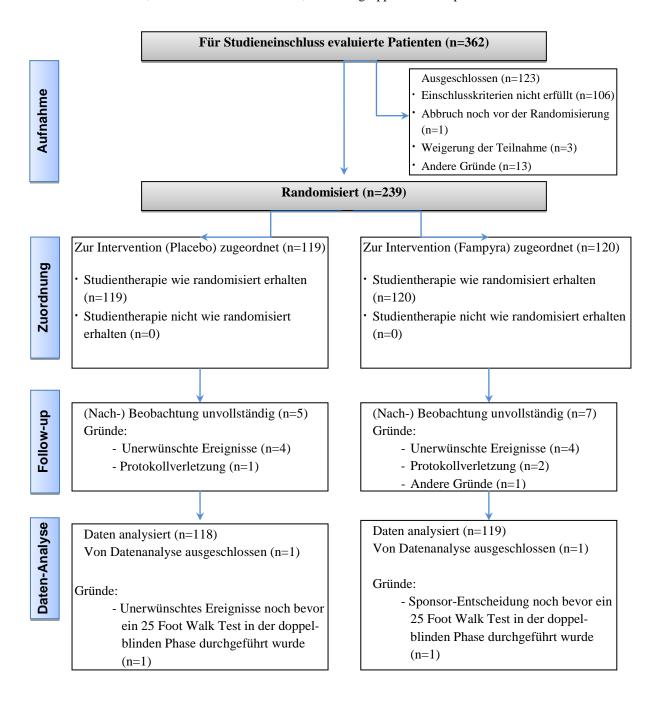


Abbildung 120: Flussdiagramm für Studie MS-F204

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Broekmans 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der akuten Wirkungen eines 20-wöchigen Langzeittrainingsprogramms der Ganz-Körper-Vibration (Whole Body Vibration, WBV) auf die Leistungsfähigkeit der (oberen) Beinmuskulatur und die gesamte funktionale Belastbarkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und milder bis mäßiger Beeinträchtigung
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, Interventionsstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	MS-Patienten mit milder bis mäßiger Behinderung, Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score 4,3±0,2; ambulante, am Gemeinschaftsleben teilnehmende (community-based) MS
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Ambulante, am Gemeinschaftsleben teilnehmende (community-based) MS-Patienten, die in der Region von Hasselt wohnten, nahmen an der Studie teil.  Ausschlusskriterien bei Aufnahme waren: >3 Rückfälle im vorangehenden Jahr oder >1,0 EDSS-Anstieg im vorangehenden Jahr; Corticosteroidbehandlungen 28 Tage vor Studienbeginn; Schwangerschaft; schwere psychiatrische Störungen; innerliche Frakturmaterialien und/oder Gelenkersatzteile; und jegliche Kontraindikation für leicht bis mäßig intensive körperliche Anstrengung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	REVAL Rehabilitation & Healthcare Research Center, Hasselt Universität, Diepenbeek, Belgien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Langzeittrainingsprogramms der Ganz-Körper-Vibration (Whole Body Vibration, WBV) Während einer 20-wöchigen Trainingsperiode (5 Trainingseinheiten pro 2-Wochenzyklus) verrichteten die Patienten der WBV-Gruppe statische und dynamische Kniebeugen (leg squats) und Ausfallschritte (lunges) auf einer

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Vibrationsplattform (25–45 Hz, 2,5 mm Amplitude); die Kontrollgruppe war angewiesen, ihren gewohnten Lebensstil beizubehalten.
		Ganz-Körper-Vibration (Whole Body Vibration, WBV): Die WBV-Gruppe führte ein Beinmuskeltrainingsprogramm durch; es bestand aus Übungen, die auf einer Vibrationsplattform (Alpha Vibe® Nijverdal, Niederlande) statisch (Wochen 1–20) oder dynamisch (Wochen 11–20) ausgeführt wurden. Ein unterstützender horizontaler Balken/Handgriff bot MS-Patienten mit einem hohen EDDS Score zweiseitige Stehhilfe. Die Beschleunigung der hauptsächlich vertikalen Vibrationsplattform, aufgezeichnet mittels eines Akzelerometers war 2,32 g und 2,71 g bei 20 Hz und 40 Hz jeweils. Das Trainingsprogramm beinhaltete hohe (Kniewinkel zwischen 120° und 130°) und tiefe (Kniewinkel 90°) Kniebeugen, weite Haltungskniebeugen, Ausfallschritte und Fersenanhebungen. Diese Übungen wurden in einer "unbelasteten" Stehposition (d.h. ohne externe Gewichte) ausgeführt. Dem Überbelastungsprinzip-Training entsprechend wurden Ausmaß und Intensität über die 20-wöchige Trainingsperiode systematisch erhöht Zwischen den Übungen war es den Patienten erlaubt, sich sitzend zu erholen. Das oben beschriebene WBV-Übungsprogramm war
		identisch mit dem Trainingsprotokoll für gesunde Erwachsene, das zuvor von Roelants et al. und Delecluse et. al. benutzt worden war. Jede WBV-Übungseinheit dauerte ein Maximum von 50 min an, einschließlich des Aufwärmens auf einem Fahrradergometer und des Abkühlens, das Stretching der Hauptmuskelgruppen der unteren Extremitäten einbezog.
		Prüfung der Muskulären Leistungsfähigkeit Dynamometrie, maximale isometrische Anspannung (torque), maximale dynamische Anspannung (torque), maximale Kraftausdauer, maximale Geschwindigkeit der Kniestreckbewegung. Die Funktionale Belastbarkeit wurde unter
		Verwendung einer Vielfalt von Tests gemessen (Details s. Punkt 6a).
6	Zielkriterien	Primäres Zielkriterium: Leistungsfähigkeit

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		der (oberen) Beinmuskulatur (Spitzenanspannung der Kniemuskulatur Kraft, Ausdauer, Funktion)
		Sekundäres Zielkriterium: die gesamte funktionale Belastbarkeit
		bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und milder bis mäßiger Beeinträchtigung.
		Prüfung der potentiellen Effekte erfolgte während und unmittelbar nach dem WBV-Langzeittrainingsprogramm.
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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	Unter Verwendung isokinetischer Dynamometrie wurden PRÄ-, MID- (10 Wochen) und POST- (20 Wochen) folgende Messungen zur muskulären Leistungsfähigkeit an der Kniemuskulatur durchgeführt: maximale isometrische und dynamische Kraft, Kraftausdauer, Bewegungsgeschwindigkeit.  Dynamometrie: Maximale willkürliche einseitige Kniestreckmuskel- und Kniebeugemuskelkraft des rechten Beins wurde auf einem isokinetischen Dynamometer (Biodex Medical Systems®, system 3, Inc., Shirley, New York, USA) beurteilt. Nach einem 5-min-standardisierten Aufwärmen auf einer Quadriceps-Bank wurden rechtsseitige unilaterale Krafttests in einer sitzenden Position auf einem rückwärts geneigten (5°) Stuhl durchgeführt. Die 3-dimensionalen Positionen der Rotationsachse des Dynamometers, der Stuhlposition und der Länge eines verwendeten Hebelarms waren identisch in den PRÄ-, MID- und POST-Tests (Literaturstellen 27–29).  Maximale isometrische Anspannung: Nach einer submaximalen Probekontraktion wurden zwei maximale isometrische Kniestreckungen und -beugungen (3 s) bei Kniewinkeln von 45° und 90° ausgeführt. Maximale Kontraktionen wurden durchsetzt mit90-s Ruheintervallen. Die höchste isometrische Streckungs- und Beugungsanspannung (Nm) der manuell geglätteten Kurven bei jedem Kniewinkel wurde als maximale isometrische Anspannung ausgewählt.  Maximale dynamische Anspannung: Nach 3 submaximalen Probekontraktionen führten die Patienten 4 maximale aufeinanderfolgende isokinetische Kniestreckungen mit einer Geschwindigkeit von 60°/s aus.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Kniestreckungen wurden bei einem Kniewinkeln von 90° bis zu einem Kniewinkel von 160° begonnen. Nach jeder Streckung wurde das Bein passiv in die Startposition zurückgebracht, aus der die nächste Kontraktion sofort gestartet wurde. Die höchste von 4 isokinetischen Streckungsanspannungen (Nm) wurde als maximale dynamische Anspannung ausgewählt.
		Maximale isometrische Anspannungsdauer: Nach 3 submaximalen Probekontraktionen führten die Patienten 20 maximale dynamische Kniestreckungen mit einer Geschwindigkeit von 180°/s aus, um die Kraftausdauer zu beurteilen. Kniestreckungen wurden bei einem Kniewinkeln von 90° bis zu einem Kniewinkel von 160° begonnen. Nach jeder Streckung wurde das Bein passiv in die Startposition zurückgebracht, aus der die nächste Kontraktion sofort gestartet wurde. Um die Muskelkraftausdauer zu bestimmen wurde die mittlere Arbeit (J) der ersten 6 Kontraktionen mit den 6 letzten Kontraktionen verglichen und als prozentuale Abnahme dargestellt.
		Maximale Geschwindigkeit der Kniestreckbewegung: Die Patienten führten 4 Tests durch. Die Patienten wurden angewiesen, ihr unteres Bein viermal mit höchst möglicher Geschwindigkeit aus einem Kniegelenkswinkel von 90° auf einen Winkel von 160° zu strecken. Der individuelle Widerstandsgrad am Hebelarm wurde dann bestimmt bei 1%, 20%, 40% und 60% der maximalen isometrischen Spitzenanspannung der Kniestreckmuskeln bei einem Kniewinkel von 90°. Bei jedem Test wurde die maximale Geschwindigkeit des Hebelarms (°/s) aufgezeichnet, um die Bewegungsgeschwindigkeit zu bestimmen.
		Die funktionale Belastbarkeit (Gleichgewicht, Gehstrecke, Gehgeschwindigkeit) wurde bestimmt mittels der Berg-Balance-Skala (BBS, leistungsbasierter Gleichgewichtstest), des Timed Get Up and Go-Tests (TUG, zeitlich festgelegter Aufsteh- und Geh-Test), des Two-Minute Walk-Tests (2MWT, Zwei-Minuten-Gehstreckentest) und

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		des <i>Timed 25-Foot Walk-</i> Tests ( <i>T25FW</i> , zeitlich festgelegter 25-Foot-Gehtest).  Nach 10 (MID) und 20 (POST) Wochen und
		72 h nach der letzten Trainingseinheit (session) wurden in beiden Gruppen die Anfangsmessungen (PRE) von demselben Untersucher zur selben Tageszeit wiederholt. Somit durchsetzte bei MID eine 12-tägige Trainingspause die ersten und letzten 10 Wochen.
		Mit Ausnahme des Neurologen, der den <i>EDSS</i> Score bestimmte, waren die Untersucher nicht verblindet. Bis zur Beendigung der Studie wurden die Ergebnisse den Patienten und Untersuchern nicht offengelegt (s. auch Punkt 11).
		Die wahrgenommene Gesamterschöpfung und Beinermüdung wurden mittels einer visuellen Analogskala (VAS) vor und nach jeder WBV-Trainingseinheit beurteilt. Außerdem füllten die Patienten nach jeder Einheit die Borg-Skala in ihrem Trainingstagebuch. Das Verhältnis von geschulten Trainern zu Patienten war1:2.
		Die Trainingsprogramme waren nicht individualisiert. Es wurden offenkettige Kraftprüfmaße (Kraftmessungen) angewendet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Von 29 durch das Screening ausgewählten Patienten wurden 25 Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert. Zur Auswertung gelangten schließlich 23 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Anschließend an die Anfangsmessungen und um Gleichheit zwischen den Gruppen sicherzustellen wurden die Patienten zu Paaren verbunden, die von einem unabhängigen Untersucher in einer absteigenden Reihenfolge der Wichtigkeit für <i>EDSS</i> , Alter und Geschlecht zusammengepasst ( <i>matched</i> ) wurden. Demgemäß wurden die Patienten (n=25) einer WBV-Trainingsprogrammgruppe (n=11) oder

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Kontrollgruppe (n=14) zugeteilt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Genaue Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen. Jedoch wird in der Studie mehrfach erwähnt, dass die Patienten randomisiert auf die Gruppen verteilt wurden, so dass die Studie als randomisiert zu betrachten ist.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	s. Punkt 8
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	s. Punkt 8
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Ein unabhängiger Untersucher passte die Patienten zu Paaren zusammen als Voraussetzung für die anschließende Zuteilung zu den beiden Gruppen (s. auch Punkt 8)
11	Verblindung	Mit Ausnahme des Neurologen, der den <i>EDSS</i> Score bestimmte, waren die Untersucher nicht verblindet. Bis zur Beendigung der Studie wurden die Ergebnisse den Patienten und Untersuchern nicht offengelegt (s. auch Punkt 6a).
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?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Mit Ausnahme des Neurologen, der den EDSS Score bestimmte, waren die Untersucher nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen wurden unter Verwendung von SAS 9.2 für Windows (SAS Institute Inc., Cary, USA) durchgeführt. Zunächst wurde die normale Datenverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests geprüft, dann wurden die Unterschiede vor Studienbeginn (at baseline) für alle abhängigen Variablen zwischen Gruppen mittels univarianter (Ein-Weg-) Varianzanalyse (ANOVA) oder Kruskal-Wallis-Tests bestimmt. Änderungen der muskulären Leistungsfähigkeit, der Bewegungsgeschwindigkeit und der funktionalen Belastbarkeit (abhängige Variablen) in WBV und Kontrolle

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(unabhängige Variablen) wurden nach 10 und 20 Wochen analysiert. Statistische Analyse wurde ausgeführt mittels ANOVA (General Linear Model, GLM) für wiederholte Prüfmaße (measures): für isometrische Kraft, dynamische Kraft, Kraftausdauer und funktionalen Belastbarkeit sowie für Bewegungsgeschwindigkeit
		Der Friedman-Test fand Anwendung, um Änderungen in der <i>Modified Ashworth-Skala</i> zu analysieren. VAS und Borg Daten jeder Trainingseinheit der WBV-Gruppe wurden zu 5 Trainingsperioden zusammengefasst eine ANOVA (GLM) für wiederholte Prüfmaße (measures) wurde angewendet, um die Trainingsanstrengung zu beurteilen; wenn angebracht, wurden Tukey-Kramer <i>post-hoc</i> -Analysen ausgeführt. Alle Werte werden als Mittel ± Standardfehler wiedergegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf p<0,05 festgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Von 29 durch das Screening ausgewählten Patienten wurden 25 Patienten in die Studie aufgenommen (eingeschlossen?) und randomisiert. Zur Auswertung gelangten schließlich 23 Patienten (s. auch Punkt 7)
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	a) Insgesamt wurden 25 Patienten randomisiert, davon 11 Patienten zur WBV-Gruppe und 14 Patienten zur Kontrollgruppe b) Alle 11 Patienten der WBV-Gruppe erhielten die zugeteilte Intervention; 12 von 14 Patienten der Kontrollgruppe erhielten die zugeteilte Intervention c) Daten von 23 Patienten wurden in die Auswertungen eingeschlossen, 11 Patienten der WBV-Gruppe und 12 Patienten der Kontrollgruppe
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwei Patienten der Kontrolle zogen sich vor Beendung aus der Studie zurück wegen eines schweren Rückfalls bzw. vermeintlichen Zeitmangels, um die Studienmessungen fortzuführen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Zum Zeitraum der Studienaufnahme wurden keine Angaben gemacht

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Ende des Interventions- und Beobachtungszeitraums beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

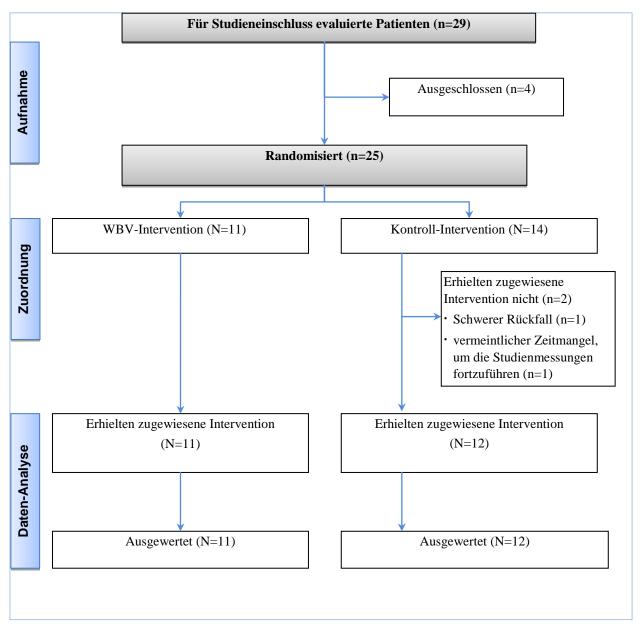


Abbildung 121: Flussdiagramm für die Studie Broekmans 2010

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Broekmans 2011

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirkungen eines 20 wöchigen Widerstand-Krafttrainingsprogramms zur Stärkung der Beinmuskulatur bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS). Dabei wurde überprüft ob die Wirkung des Trainings durch gleichzeitige Elektrostimulation erhöht werden kann und ob ein unilaterales Training Defizite an der schwächeren Körperseite ausgleichen kann. Außerdem wurde die Wirkung des Trainings auf die allgemeine Mobilität der Patienten untersucht.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	MS-Patienten (N=38) mit milder bis mäßiger Behinderung, Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score 4,3±0,2; in ambulanter Behandlung und am Gemeinschaftsleben teilnehmend, Alter von 47,8±10,6 Jahre
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: MS-Patienten mit milder bis mäßiger Behinderung, die in der Region von Hasselt wohnten und freiwillig bereit waren an der Studie teilzunehmen.  Ausschlusskriterien bei Aufnahme waren: >3 Rückfälle im vorangehenden Jahr oder >1,0 EDSS-Anstieg im vorangehenden Jahr; Corticosteroidbehandlungen 28 Tage vor Studienbeginn; Schwangerschaft; schwere psychiatrische Störungen, jegliche Kontraindikation für leicht bis mäßig intensive körperliche Anstrengung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	REVAL Rehabilitation & Healthcare Research Center, Belgium, Biomedical Research Institute, Hasselt University, Belgium,
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Das Trainingsprogramm begann mit der Basismessung der Muskelleistung (PRE), die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	an 3 separaten Tagen, mit mindestens 48Stunden Pause dazwischen durchgeführt wurde (Tag 1: Bestimmung der unilateralen Muskelleistung am isokinetischen Dynamometer, (Biodex Medical Systems®, Inc. System 3®, Shirley, New York, USA);
		Tag 2: Bewertung der Funktionsfähigkeit;
		Tag 3: Neurologische Begutachtung, insbesondere Fatigue, Spastik der Beinmuskulatur(nach <i>Modified Ashworth Scale</i> , MAS) und kognitive Fähigkeiten (nach <i>Paced Auditory Serial Addition Task</i> , PASAT).
		Das folgende Trainingsprogramm bestand aus 2x 10 Wochentrainingseinheiten, nach den ACSM-Richtlinien für Übungen zur Muskelstärkung bei gesunden älteren Erwachsenen. Die Patienten wurden angewiesen an 5 Trainingssitzungen (Dauer ca. 60 min) in 14 Tagen teilzunehmen. Dabei wurden sie von einem Physiotherapeuten betreut. (Verhältnis Physiotherapeut:Patient 1:3). Jede Sitzung begann mit einer Aufwärmphase am Fahrradergometer(5min, 30 W, 50-70 Upm)gefolgt vom eigentlichen Training am Technogym® Gerät mit Beinpresse, Beinbeuge, Beinstreckung gegen variablen Gewichtswiderstand, 1-2 Wiederholungen, mit jeweils 2minütiger Pause. Die Anzahl der Wiederholung und der Widerstand wurden nach einsetzendem Trainingserfolg gesteigert und durch den Patienten in ein Trainingstagebuch protokolliert. Jede Trainingseinheit endete mit Muskeldehnübungen  Nach 3, 10 und 20 Wochen Training wurde zur Erfolgskontrolle ein Belastungstest (1 RPM) durchgeführt 1 RPM ist definiert als das schwerste Gewicht das gerade einmal bewegt werden kann (Details siehe 6a)
		Bei Patienten die unter Elektrostimulation trainierten (RES <sub>E</sub> ) wurde der m. quadriceps während der Beinstreckung und Beinpresse mit Elektroden (Dura-stick II Chattanooga Group $Inc^{\$}$ . Hixson, USA) wie folgt stimuliert: konstant $100~Hz$ biphasische symmetrische Welle, $200~\mu s$ , $0.5~ramp$ , $3s~hold$ , $4s~rest$ . (EN-stim $4~Enraf~Nonius^{\$}$ Delft, the Netherlands)
		Patienten der Kontrollgruppe wurden

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		angewiesen in ihren normalen Alltag weiterzuführen und nicht an anderen Trainingsprogrammen teilzunehmen
6	Zielkriterien	Primäres Zielkriterium:  Leistungsfähigkeit der Beinmuskulatur (maximale isometrische Kraft und dynamische Leistungsfähigkeit )von Kniebeuger und Kniestrecker  Sekundäres Zielkriterium: die gesamte funktionale Belastbarkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und milder bis mäßiger Behinderung mit und ohne Elektrostimulation
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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	Unter Verwendung isokinetischer Dynamometrie wurden PRE-, MID- (10 Wochen) und POST- (20 Wochen) folgende Messungen zur muskulären Leistungsfähigkeit an der Kniemuskulatur durchgeführt: maximale isometrische und dynamische Kraft, Kraftausdauer, Bewegungsgeschwindigkeit.  Dynamometrie: Maximale willkürliche einseitige Kniestreckmuskel- und Kniebeugemuskelkraft des rechten Beins wurde auf einem isokinetischen Dynamometer (system Biodex Medical Systems®, 3, Inc., Shirley, New York, USA) beurteilt. Nach einem 5-min-standardisierten Aufwärmen unilaterale Krafttests in einer sitzenden Position auf einem rückwärts geneigten (5°) Stuhl durchgeführt. Die 3-dimensionalen Positionen der Rotationsachse des Dynamometers, der Stuhlposition und der Länge eines verwendeten Hebelarms waren identisch in den PRE-, MID- und POST-Tests Maximale isometrische Anspannung: Nach einer submaximalen Probekontraktion wurden zwei maximale isometrische Kniestreckungen und -beugungen (3 s) bei Kniewinkeln von 45° und 90° ausgeführt. Maximale Kontraktionen wurden durchsetzt mit 90-s Ruheintervallen. Die höchste isometrische Streckungs- und Beugungsanspannung (Nm) der manuell geglätteten Kurven bei jedem Kniewinkel wurde als maximale isometrische Anspannung: Nach 3 submaximalen Probekontraktionen führten die Patienten 4 maximale aufeinanderfolgende

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		isokinetische Kniestreckungen mit einer Geschwindigkeit von 60°/s aus. Kniestreckungen wurden bei einem Kniewinkeln von 90° bis zu einem Kniewinkel von 160° begonnen. Nach jeder Streckung wurde das Bein passiv in die Startposition zurückgebracht, aus der die nächste Kontraktion sofort gestartet wurde. Die höchste von 4 isokinetischen Streckungsanspannungen (Nm) wurde als maximale dynamische Anspannung ausgewählt.
		Maximale isometrische Anspannungsdauer: Nach 3 submaximalen Probekontraktionen führten die Patienten 20 maximale dynamische Kniestreckungen mit einer Geschwindigkeit von 180°/s aus, um die Kraftausdauer zu beurteilen. Kniestreckungen wurden bei einem Kniewinkeln von 90° bis zu einem Kniewinkel von 160° begonnen. Nach jeder Streckung wurde das Bein passiv in die Startposition zurückgebracht, aus der die nächste Kontraktion sofort gestartet wurde. Um die Muskelkraftausdauer zu bestimmen wurde die mittlere Arbeit (J) der ersten 3 Kontraktionen mit den letzten Kontraktionen verglichen und als prozentuale Abnahme dargestellt.
		Die funktionale Belastbarkeit (Gleichgewicht, Gehstrecke, Gehgeschwindigkeit) wurde bestimmt mittels des <i>Timed Get Up and Go-</i> Tests ( <i>TUG</i> , zeitlich festgelegter Aufsteh- und Geh-Test), des <i>Two-Minute Walk-Tests</i> ( <i>2MWT</i> , Zwei-Minuten-Gehstreckentest) und des <i>Timed 25-Foot Walk-</i> Tests ( <i>T25FW</i> , zeitlich festgelegter 25-Foot-Gehtest).
		des Functional Reach (FR) des Rivermead Mobility Index (RMI) Nach 10 (MID) und 20 (POST) Wochen und 72 h nach der letzten Trainingseinheit wurden in beiden Gruppen die Basismessungen (PRE) von demselben Untersucher zur selben Tageszeit wiederholt. Die beiden Trainingseinheiten wurden durch eine 14- tägige Pause unterbrochen. Mit Ausnahme des Neurologen, der den EDSS Score bestimmte, waren die Untersucher nicht verblindet. Bis zur Beendigung der Studie wurden die

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnisse den Patienten und Untersuchern nicht offengelegt (s. auch Punkt 11).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a		Es wurden 36 Patienten mit MS in die Studie aufgenommen und randomisiert. Zur Auswertung gelangten schließlich 33 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Anschließend an die Anfangsmessungen wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt, die von einem unabhängigen Untersucher in einer absteigenden Reihenfolge der Wichtigkeit für <i>EDSS</i> , Alter und Geschlecht zusammengepasst wurden. Demgemäß wurden die Patienten (n=14) einer Kontrollgruppe (CON), einer Trainingsprogrammgruppe (n=11) ohne Elektrostimulation (RES <sub>0</sub> ) oder einer Trainingsprogrammgruppe (n=11) mit Elektrostimulation (RES <sub>E</sub> ) zugeteilt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht beschrieben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht beschrieben
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	Nicht beschrieben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Ein unabhängiger Untersucher stellte die Gruppen zusammen. Voraussetzung für die anschließende Zuteilung zu den beiden Gruppen siehe. Punkt 8.
11	Verblindung	Mit Ausnahme des Neurologen, der den <i>EDSS</i> Score bestimmte, waren die Untersucher nicht verblindet. Bis zur Beendigung der Studie wurden die Ergebnisse den Patienten und Untersuchern nicht offengelegt (s. auch Punkt 6a).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Mit Ausnahme des Neurologen, der den EDSS Score bestimmte, waren die Untersucher nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen wurden unter Verwendung von SAS 9.2 für Windows (SAS Institute Inc., Cary, USA) durchgeführt. Zunächst wurde die normale Datenverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests geprüft, dann wurden die Unterschiede vor Studienbeginn (at baseline) für alle abhängigen Variablen zwischen Gruppen mittels univarianter Varianzanalyse (ANOVA) bestimmt. Trainingseffekte und funktionale Mobilität wurden mittels 3x3 mixed-model ANOVA analysiert. 1RM und unilaterale Trainingseinheiten wurden mittels 2x3 mixed-model ANOVA und einem Studenten t-test analysiert. Post hoc contrast Analysen wurden durchgeführt um Zeit und Gruppeneffekte zu bestimmen.  Alle Werte werden als Mittel ± Standardfehler wiedergegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf p<0,05 festgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	36 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Zur Auswertung gelangten schließlich 33 Patienten. 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, 1Patient wegen MS-Schub, 1 Patient wegen Schlaganfall, 1 wegen Zeitmangel
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	a) Insgesamt wurden 36 Patienten randomisiert, davon 11 Patienten zur RES <sub>0</sub> Gruppe, 11 Patienten zur RES <sub>E</sub> und 14 Patienten zur Kontrollgruppe zugeteilt b) Alle 11 Patienten der RES <sub>0</sub> Gruppe 10 Patienten der RES <sub>E</sub> und 12 Patienten der Kontrollgruppe erhielten die zugeteilte Intervention

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
		c) Daten von 33 Patienten wurden in die Auswertungen eingeschlossen,	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwei Patienten der Kontrolle zogen sich vor Beendung aus der Studie zurück wegen eines schweren Rückfalls bzw. Zeitmangels, ein Patient erlitt einen Leichten Schlaganfall	
14	Aufnahme / Rekrutierung		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zum Zeitraum der Studienaufnahme wurden keine Angaben gemacht	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach Ende des Interventions- und Beobachtungszeitraums beendet	
a: nach	a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

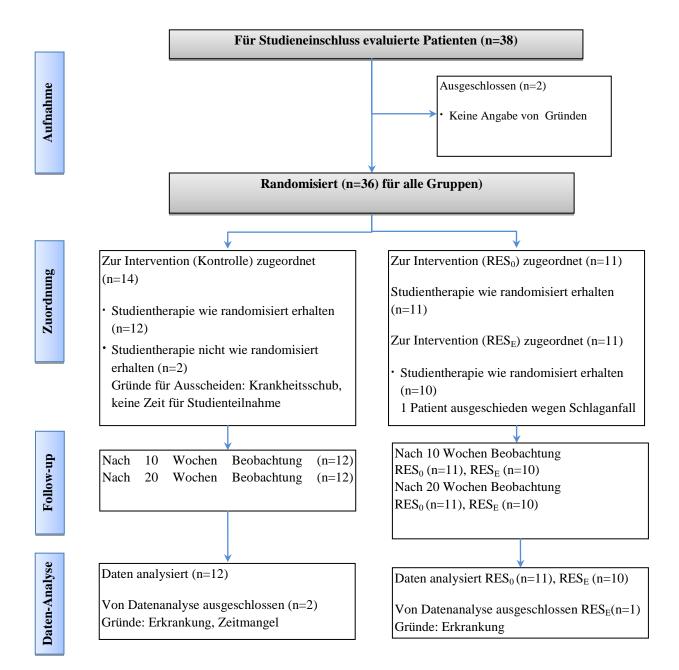


Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Vikman 2008

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Ziel der Studie war es die Effekte eines 3-wöchigen stationären Rehabilitationprogramms auf das Ausmaß der Behinderung, Motorik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Multiple Sklerose (EDSS 4- 6.5) zu untersuchen.
-	Methoden	
4	Studiendesign	Kohortenstudie, keine Verblindung, keine Randomisierung
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort: Neurorehabilitationsklink Humlegården in Sigtuna, Schweden Studiendauer Mai 2002 bis Juni 2004 Intervention: Patienten auf der Warteliste der Klinik für Neurorehabilitation, Humlegården, aus dem Verwaltungsbezirk Stockholm wurden angeschrieben und telefonisch kontaktiert. 82 Patienten wurden ausgewählt und 58 Patienten in die Studie aufgenommen. Für die Kohorte (A) wurden 40 Patienten bei Aufnahme in die Studie (0) und nach Beendigung der Studie (+3) begutachtet. Das Studiendesign wurde dann geändert und weitere 18 Patienten in die Studie aufgenommen. In dieser Kohorte (B) wurden die Patienten 3 Wochen vor der Aufnahme in die Studie (-3), bei Aufnahme (0) und nach Beendigung der Studie (+3) begutachtet. Dieses Design wurde gewählt um zu überprüfen ob auch ohne stationäre Rehabilitation Veränderung in den Studienvariablen auftreten. Die Kohorte (B) beinhaltet somit zugleich Kontroll- und Anwendungsgruppe. Die dreiwöchigen Rehabilitationsmaßnahmen waren in Kohorte A und B gleich und bestanden aus folgenden Maßnahmen: In Einzeltherapie15 Einheiten Physiotherapie und 9 Einheiten Ergotherapie, als Gruppentherapie 3x täglich von Montag bis Freitag Kraft- und Bewegungstraining, Wassergymnastik, Gleichgewichtstraining. Jede Trainingseinheit dauerte 30 min und wurde von Physiotherapeuten betreut. Das Handtraining erfolgte einmal am Tag von Montag bis Freitag und wurde von Ergotherapeuten betreut. Bei Bedarf erfolgte auch medizinische Versorgung, Betreuung durch Psychologen, Sozialarbeiter oder Logopäden,
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)	Einschlusskriterien:  Männer und Frauen mit MS-Diagnose (EDSS 4-6,5), die auf der Warteliste der Klinik für Neurorehabilitation, Humlegården, standen und aus dem Verwaltungsbezirk

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Stockholm stammten MS-Patienten, die in der Lage waren eine Wegstrecke von 20 m mit Gehhilfe bzw. 500 m ohne Gehhilfe zurückzulegen Ausschlusskriterien: Patienten mit schweren Behinderungen, die durch weitere Erkrankungen hervorgerufen wurden. Minimal Mental State Examination (MMSE) unter 24
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) bestimmt als SF-36 und FAMS Fatigue, bestimmt über FSS Depression, bestimmt über BDI Motorik bestimmt über MSFC, Grippit©, B&B, 9hpt, COVS, BBS, 25fwt ,BI.
8	Datenquellen/Messmethoden	Die Messungen wurden von Therapeuten vorgenommen, die nicht im Trainingsprogramm involviert waren. Die Messung der Variablen sollte jeweils zur gleichen Tageszeit durch denselben Therapeuten durchgeführt werden. Die Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden von den Patienten eine Woche nach Entlassung zuhause ausgefüllt und zurückgeschickt.  Die EDSS-Einstufe erfolgte durch einen Neurologen
		SF-36: selbstberichteter, 36 Einzelposten umfassender Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (max. 100 min. 0 Punkte) FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis: 58 Einzelposten umfassender MS-spezifischer Fragebogen zu Mobilität, emotionalem Befinden, allgemeiner Zufriedenheit, Fatigue, Zufriedenheit mit familiärer und soziale Situation (max. 148 Punkte)
		FSS: Fatigue Severity Scale, 9 Stufen umfassende Bewertungsskala zu Fatigue (max. 7, min. 1 Punkte) BDI: Beck Depression Inventory, 21 Stufen umfassende Bewertungsskala zum Ausmaß der Depression (max. 3 Punkte/ Stufe
		MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite beinhaltet ż-score von Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), den Nine Hole Peg (9 hpt) und den 25 Feet Walk (25 fwt) Grippit©: Griffstärke der Hand gemessen in Newton
		B&B: Anzahl von Übungen/min zur Bestimmung der Hand- Armkoordination

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		9hpt: Übungen zur Bestimmung der Handfertigkeit gemessen
		in Sekunden
		25 fwt: Zeit in Sekunden um 7,62 m mit maximal möglicher Geschwindigkeit zurückzulegen
		Berg: Berg Balance Scale, 14 Stufen umfassende Bewertungsskala für das Gleichgewicht (max. 56, min. 4 Punkte)
		COVS: <i>Clinical Outcome Variables</i> , 11 Stufen umfassende Skala zu Bewertung der Mobilität (max. 91, min. 13)
		BI: Barthel Index, 10 Stufen umfassende Bewertungsskala für den Betreuungsbedarf (max. 100, min. 0)
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Insgesamt wurden 58 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Populationsgröße wurde nicht formal statistisch bestimmt.
11	Quantitative Variablen	Veränderungen der Variablen in Vergleich zu den Ausgangswerten (0) Kohorte A bzw. (-3) in Kohorte B in folgenden Tests: SF-36, FAMS, FSS, BDI, MSFC, Grippit©, B&B, COVS, Berg, BI
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Die Ergebnisse aus Grippit©, B&B und MSFC Untersuchungen wurden mittels t-Test für abhängige Variable in Kohorte A und durch univariate Varianzanalyse (ANOVA) in Kohorte B analysiert, alle anderen Ergebnisse wurden mittels Friedman`s ANOVA analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf p<0,05 festgelegt. Alle statistischen Berechnungen wurden von einem Medizinstatistiker durchgeführt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden ("lost to follow-up") Fallkontrollstudie (Berücksichtigung	Nicht zutreffend
	des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)	
	Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
_	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht	Als potenziell geeignet wurden über die Warteliste (siehe Punkt 5) 82 Patienten ausgewählt, nach der Begutachtung wurden 58 Patienten in die Studie aufgenommen, 40 in Kohorte A, 18 in Kohorte B. Alle 58 Patienten wurden der

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie	(+3) Begutachten unterzogen, jedoch wurden nicht alle Test bei jedem Patienten durchgeführt.
	teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet	In Kohorte A (40 Patienten):wurde MSFC bei 34, Grippit© bei 34, B&B bei 38, 9hpt bei 37, COVS bei 39, Berg bei 39 25fwt bei 38 und BI bei 39 Patienten bestimmt.
	wurden)	In Kohorte B (18Patienten): wurde MSFC bei 14, Grippit© bei 13, B&B bei 15, 9hpt bei 15, COVS bei 14, Berg bei 14 25fwt bei 14 und BI bei 14 Patienten bestimmt.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Von den 82 Patienten aus der Vorauswahl lehnten 8 die Teilnahme an der Studie ab, 16 wegen Ein/Ausschlusskriterien (13 Patienten wurden aufgrund der Gehfähigkeit, 2 Patienten wegen MMSE < 24, 1 Patienten wegen anderer Erkrankung von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.  Gründe für nicht durchgeführten Test waren Probleme der Patienten beim Ausfüllen der Fragebögen und technische Probleme an Geräten.
13c	Flussdiagramm	Abbildung 122
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

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

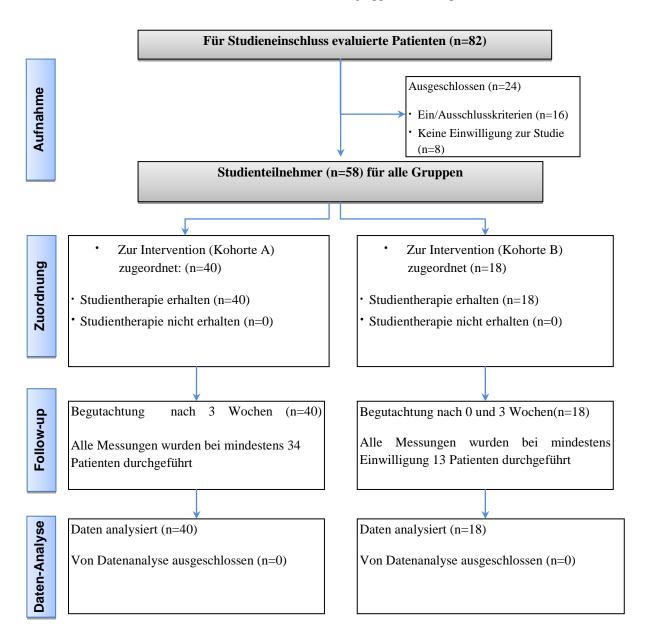


Abbildung 122: Flussdiagramm zur Studie Vikman 2008

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Finkelstein 2008

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Bewertung der Durchführbarkeit und Akzeptanz von MS- Patienten einer heimbasierten physischen Fernrehabilitation und Schätzung der klinischen Auswirkung
-	Methoden	
4	Studiendesign	Offene (unverblindete), 12-wöchige, einarmige Studie ohne Placebo oder aktiven Komparator; keine Referenztherapie wurde verwendet.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort: USA (Maryland); MS-Patienten wurden rekrutiert aus der Universität von Maryland und seinen zugehörigen Zentren Zeit: Keine Angaben vorhanden Intervention: Heimbasierte körperliche Fernrehabilitation anhand eines individuell abgestimmten Trainingsplans
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<ul> <li>Patienten sind zwischen 18 und 65 Jahre alt</li> <li>Patienten mit bestätigter MS-Diagnose anhand des MacDonald Kriterium</li> <li>Funktionale Behinderung im Bereich von 2 bis 5 definiert durch PDDS (Patient-Determined Disease Steps)</li> <li>Ausschlusskriterien:         <ul> <li>Andere Erkrankungen des Bewegungsapparats oder instabile kardiovaskuläre-, atmungs-,den Stoffwechsel betreffende-, oder andere Erkrankungen, welche sich in der Studie störend auswirken könnten</li> <li>Eine oder mehrere Verschlimmerungen der Krankheit in den vorangegangenen 3 Monaten</li> <li>Erhalt von Steroiden innerhalb 60 Tage vor Screening</li> <li>Anwesenheit von signifikanten kognitiven Beeinträchtigungen basierend auf dem MSSE (Mini-Mental State Examination) Score ≤ 23</li> </ul> </li> </ul>
		Die Patienten mussten eine funktionierende Telefonleitung zu Hause besitzen. Computerkenntnisse waren nicht zwingend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderlich
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Primärer Endpunkt:  Verbesserung in verschiedenen Scores zur Beurteilung des Patienten-Befindens gemessen anhand:  • T25FW  • 6 minute walk  • Berg Balance Scale (BBS)  • 12 Item MS Walking Scale (MSWS-12)  • Modified Ashworth Scale (MAS)  Sekundäre Endpunkte:  • Quality of Life (MSQOL54)  • MS-Self-Efficacy Scale (MSSE)  • Medical Outcome Study (MOS) Patient Adherence Measure  • 8-Item Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8)
8	Datenquellen/Messmethoden	Messung der Variablen am Ausgangswert (Baseline) in Woche 6 und 12
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	12 Patienten. Es finden sich keine weiteren Angaben zur Fallzahlplanung
11	Quantitative Variablen	Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten für folgende Maße:  • T25FW  • 6 minute walk  • Berg Balance Scale (BBS)  • 12 Item MS Walking Scale (MSWS-12)  • Modified Ashworth Scale (MAS)  • Quality of Life (MSQOL54)  • MS-Self-Efficacy Scale (MSSE)  • Medical Outcome Study (MOS) Patient Adherence Measure  • 8-Item Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8)

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Wilcoxon-Rangsummentest und exakter t-Test nach Fisher wurden durchgeführt zur Überprüfung einer statistisch signifikanten Verbesserung zwischen dem Ausgangswert und der letzten Beobachtung in Woche 12. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistische Signifikanz gesehen  Für alle quantitativen Variablen wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen zu den Erhebungszeitpunkten dargestellt. Für qualitative Variablen erfolgte eine Darstellung in Prozent für den Ausgangswert (baseline) und für Woche 12. Alle 12 Patienten wurden in der Auswertung berücksichtigt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden ("lost to follow-up")  Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)  Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	12
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Abbildung 123

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

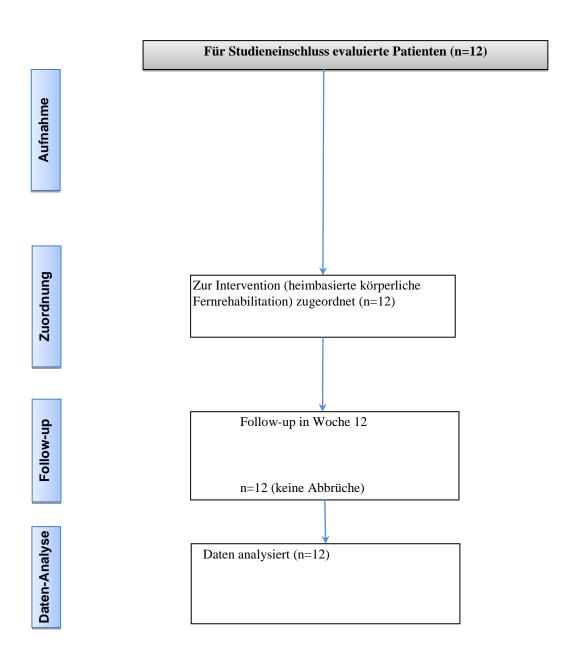


Abbildung 123: Flussdiagramm für die Studie Finkelstein 2008

Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MS-F202 EXT

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Offene, multizentrische Extensionsstudie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fampridin-SR in drei möglichen Dosierungen bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS), die bereits an einer früheren Studie zu Fampridin teilgenommen haben.
-	Methoden	
4	Studiendesign	Offene (unverblindete), multizentrische Studie ohne Placebo oder aktiven Komparator
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort:  22 Studienzentren, USA und Kanada Erste Patientenaufnahme: 15. März 2004 Letzter Patientenvisite: 28. Januar 2011 Intervention: Innerhalb von 14 Tagen nach der Screeningvisite (Visit0) begannen die Patienten mit der Einnahme von Fampridintabletten (2 im Abstand von 12 Stunden). Während der zweiwöchigen Dosiseskalation erfolgte eine wöchentliche Visite (Visit1, Visit2), 7 Patienten erhielten mindestens 1x 20 mg Fampridin-SR, 175 Patienten mindestens 1x 15 mg Fampridin-SR und 177 Patienten mindestens 1x 10 mg Fampridin-SR. Nach 4 Wochen und weitere 8 Wochen später folgte Visite 3 und 4, danach alle 12 Wochen mit telefonischer Zwischenbegutachtung nach jeweils 6 Wochen. Es folgten Visiten nach 26 Wochen mit telefonischer Begutachtung nach 8 bzw. 16Wochen. Bei jeder Visite wurden vom untersuchenden Arzt unerwünschte Ereignisse dokumentiert und die entsprechenden Analysen zu den als Variablen bestimmten Größen durchgeführt.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie	<ul> <li>Einschlusskriterien:</li> <li>Männer und nicht schwangere Frauen (inklusive akzeptabler Verhütungsmethoden) im Alter von ≥18 bis 70, älter als 70 falls keine medizinische Bedenken vorliegen.</li> <li>MS-Diagnose durch den Prüfarzt</li> <li>Frühere Teilnahme an Studien zu Fampridin, durchgeführt von Acorda Therapeutics oder Elan Corporation entweder in der Placebo oder Wirkstoffgruppe</li> <li>Kognitive Fähigkeiten, die Erlauben den Studienablauf zu verstehen und das Einverständnis und der Wille die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<ul> <li>Ausschlusskriterien:</li> <li>Schwangerschaft oder Stillen, keine geburtenverhütende Maßnahmen</li> <li>Ausschluss aus früheren Fampridinstudien wegen unerwünschter Ereignisse.</li> <li>Hinweise auf Anzeichen epileptischer Ereignisse im EEG</li> <li>Klinisch signifikant abnormale Werte im EKG oder bei Laborwerten bei der Screeningmessung</li> <li>Unkontrollierter Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen oder andere kardiovaskulär abnormale Werte</li> <li>Bekannte Allergien gegen Pyridin-haltige Substanzen oder andere Inhaltsstoffe der Fampridintablette</li> <li>Teilnahme oder geplante Teilnahme an anderen Medikamentenstudien</li> <li>Einnahme von 4-Aminopyridin 14 Tage vor Screening</li> <li>MS-Schub innerhalb von 30 Tagen vor der Screeningvisite</li> <li>Beginn der medikamentösen Behandlung einer weiteren Erkrankung 7 Tage vor Studienbeginn oder Beginn einer Interferon-bzw. Chemotherapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Screening</li> <li>Drogen- oder Alkoholmissbrauch in den zurückliegenden Jahren</li> </ul>
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Anzahl und Art der unerwünschten Ereignisse Veränderungen bei Vitalfunktionen, klinisch relevanten Laborwerten, EKG, EEG, bei der Beurteilung der Körperfunktionen und neurologischen Parametern
8	Datenquellen/Messmethoden	Messung der Variablen bei den jeweiligen Visiten
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Insgesamt wurden 177 Patienten in die Studie aufgenommen. Es handelt sich um eine Extensionsstudie, die Populationsgröße wurde nicht formal statistisch bestimmt.
11	Quantitative Variablen	<ul> <li>Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten für folgende Maße:</li> <li>Anzahl der unerwünschten Ereignisse</li> <li>Veränderungen für Vitalfunktion, klinisch signifikante Laborwerte, EKG, EEG, Körperuntersuchung</li> <li>Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) mit 25-FOOT Walk, 9-Hole Peg Test Paced Auditory Serial</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Addition Test (PASAT 3)
		- Subject Global Impression (SGI)
		- Clinical Global Impression of Change (CGI)
		- Expanded Disability Status Scale Score (EDSS)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Für die Auswertung aller funktionelle Variablen wurden deskriptive statistische Methoden verwendet: Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Schwankungsbereich)
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden ("lost to follow-up")  Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)  Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	177 Patienten wurden nach dem Screening in die Studie eingeschlossen und bekamen mindestens eine Dosis Fampridin und wurden damit in die <i>Safety-</i> und ITT-Population aufgenommen.  Nach der Gesamtstudiendauer von ca. 7 Jahren beendeten 70 Patienten die Studie
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	107 Patienten verließen die Studie vorzeitig. 36 aufgrund unerwünschter Ereignissen, 36 zogen ihre Zustimmung zurück, 35 wegen anderer Gründe,
13c	Flussdiagramm	Abbildung 124
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

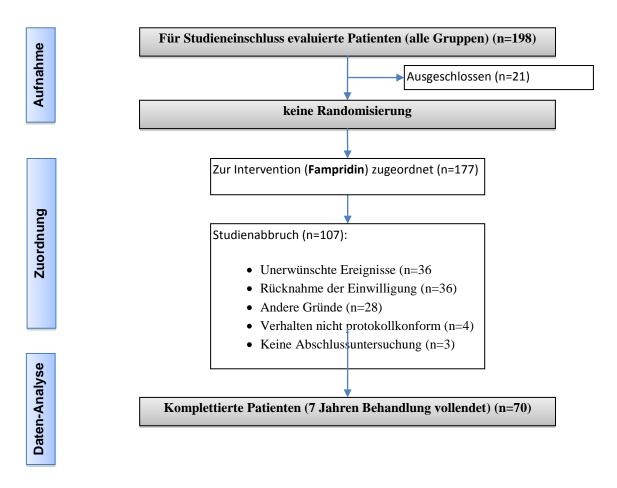


Abbildung 124: Flussdiagramm zur Studie MS-F202 EXT

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MS-F203 EXT

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Offene, multizentrische Extensionsstudie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fampridin-SR (10 mg b.i.d) bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS), die bereits an der MS-F203-Studie zu Fampridin teilgenommen haben.
-	Methoden	
4	Studiendesign	Offene (unverblindete), multizentrische Studie ohne Placebo oder aktiven Komparator
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort:  32 Studienzentren in USA und Kanada Erste Patientenaufnahme:13. Januar 2005 Letzter Patientenvisite: 28. Januar 2011 Intervention:  Das Patientenscreening erfolgte bei der finalen Visite der MS-F203-Studie oder in einem separaten Screening. Während der Studie nahmen die Patienten täglich 2 Fampridintabletten im Abstand von 12 Stunden ein. Visite 1 erfolgte nach 2 Wochen, Visite 3 und 4 jeweils nach 12 Wochen, unterbrochen durch eine telefonische Befragung zu unerwünschten Ereignissen. Danach wurden alle 26 Wochen Visiten durchgeführt, dazwischen telefonische Befragungen nach 8 und 16 Wochen. Vor der letzten Visite (Follow-up Visite) fand eine vierwöchige Einnahmepause statt.  Bei jeder Visite wurden vom untersuchenden Arzt unerwünschte Ereignisse dokumentiert und die entsprechenden Analysen zu den als Variablen bestimmten Größen durchgeführt.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<ul> <li>Einschlusskriterien:         <ul> <li>Studienteilnahme an der Acorda Therapeutics MS-F203-Studie: Placebo oder Fampridin-SR-Gruppe</li> <li>Klinisch durch McDonald Kriterien bestätigte Multiple Sklerose</li> <li>Männer und Frauen mindestens 18 Jahre alt, falls mehr als 70 Jahren, wenn ein guter Gesundheitszustand vorlag. Frauen im gebärfähigen Alter mit negativen Schwangerschaftstest</li> <li>Kognitive Fähigkeiten, die es ermöglichten die Studienmodalitäten zu verstehen und die Einwilligung zur Durchführen und Einhaltung der Anforderungen zugeben</li> </ul> </li> <li>Ausschlusskriterien:         <ul> <li>Schwangerschaft oder Stillen, keine geburtenverhütende Maßnahmen</li> <li>Ausschluss aus der MS-F203 Fampridinstudie</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien,	EEG - Klinisch signifikant abnormale Werte im EKG oder bei Laborwerten bei der Screeningmessung - Unkontrollierter Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen oder andere kardiovaskulär abnormale Werte - Bekannte Allergien gegen Pyridin-haltige Substanzen oder die anderen Inhaltsstoffe der Fampridintablette - Teilnahme oder geplante Teilnahme an anderen Medikamentenstudien - Drogen- oder Alkoholmissbrauch in den zurückliegenden Jahren  Nicht zutreffend
7	Anzahl der Kontrollen pro Fall)  Variablen	Anzahl und Art der unerwünschten Ereignisse  Veränderungen bei Vitalfunktionen, klinisch relevanten Laborwerten, EKG, EEG, bei der Beurteilung der Körperfunktionen und neurologischen Parametern
8	Datenquellen/Messmethoden	Messung der Variablen bei den jeweiligen Visiten
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Insgesamt wurden 269 Patienten in die Studie aufgenommen. Es handelt sich um eine Extensionsstudie, die Populationsgröße wurde nicht formal statistisch bestimmt.
11	Quantitative Variablen	Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten für folgende Maße:  - Anzahl der unerwünschten Ereignisse  - Veränderungen für Vitalfunktion, klinisch signifikante Laborwerte, EKG, EEG, Körperuntersuchung  - Gehgeschwindigkeit gemessen durch Timed 25-Foot Walk  - Subject Global Impression (SGI)  - Clinical Global Impression of Change (CGI)  - Expanded Disability Status Scale Score (EDSS)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Für die Auswertung aller funktionelle Variablen wurden deskriptive statistisches Methoden verwendet: Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Schwankungsbreite
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden ("lost to	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	follow-up")  Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)  Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	269 Patienten wurden nach dem Screening in die Studie eingeschlossen und bekamen mindestens eine Dosis Fampridin und wurden damit in die <i>Safety-</i> und ITT-Population aufgenommen.  154 Patienten beendeten die Studie, die mittlere Studiendauer betrug 49 Monate.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	115 Patienten verließen die Studie vorzeitig, davon entzogen 38 Patienten die Zustimmung, 36 aufgrund unerwünschter Ereignissen, 29 wegen anderer Gründe, 6 fehlten bei der letzten Visite, 5 wegen mangelnder Zustimmung, 1 wegen Schwangerschaft
13c	Flussdiagramm	Abbildung 125
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach	STROBE 2007.	

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

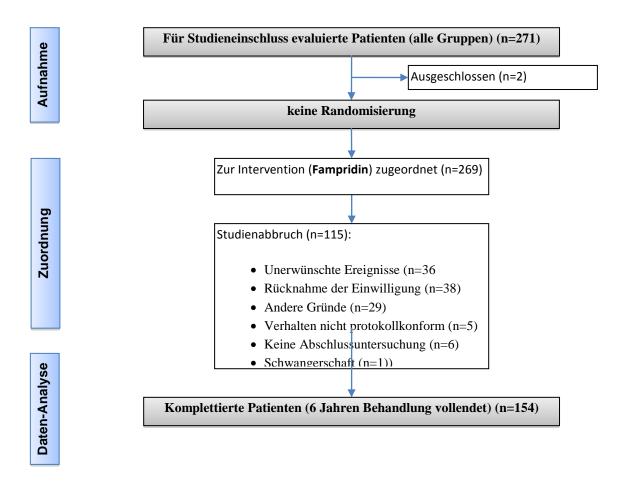


Abbildung 125: Flussdiagramm zur Studie MS-F203 EXT

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für MS-F204 EXT

<b>Item</b> <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
3	Zielsetzungen	Offene, multizentrische Extensionsstudie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fampridin-SR (10 mg b.i.d) bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS), die bereits an der MS-F204-Studie zu Fampridin teilgenommen haben.
-	Methoden	
4	Studiendesign	Offene (unverblindete), multizentrische Studie ohne Placebo oder aktiven Komparator
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ort:  38 Studienzentren in USA und Kanada Erste Patientenaufnahme:27. August 2007 Letzter Patientenvisite: 27. Januar 2011 Intervention:  Das Patientenscreening erfolgte bei der finalen Visite der MS-F204-Studie oder in einem separaten Screening. Während der Studie nahmen die Patienten täglich 2 Fampridintabletten im Abstand von 12 Stunden ein. Visite 1 erfolgte nach 2 Wochen, Visite 2 12 Wochen später, Visite 3 und Visite 4 nach 26 Wochen, unterbrochen durch eine telefonische Befragung zu. unerwünschten Ereignissen. Vor der letzten Visite (Follow-up Visit) fand eine vierwöchige Einnahmepause statt. Bei jeder Visite wurden vom untersuchenden Arzt unerwünschte Ereignisse dokumentiert und die entsprechenden Analysen zu den als Variablen bestimmten Größen durchgeführt.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<ul> <li>Einschlusskriterien:         <ul> <li>Studienteilnahme an der Acorda Therapeutics MS-F204-Studie:Placebo oder Fampridin-SR-Gruppe</li> <li>Klinisch durch McDonald Kriterien bestätigte Multiple Sklerose</li> <li>Männer und Frauen mindestens 18 Jahre alt, falls mehr als 70 Jahr, wenn ein guter Gesundheitszustand vorlag. Frauen im gebärfähigen Alter mit negativen Schwangerschaftstest</li> <li>Kognitive Fähigkeiten, die es ermöglichten die Studienmodalitäten zu verstehen und die Einwilligung zur Durchführen und Einhaltung der Anforderungen zugeben</li> </ul> </li> <li>Ausschlusskriterien:         <ul> <li>Schwangerschaft oder Stillen, keine geburtenverhütende Maßnahmen</li> <li>Ausschluss aus der MS-F204 Fampridinstudie Hinweise auf Anzeichen epileptischer Ereignisse im EEG</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul> <li>Laborwerten bei der Screeningmessung</li> <li>Unkontrollierter Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen oder andere kardiovaskulär abnormale Werte</li> <li>Bekannte Allergien gegen Pyridin-haltige Substanzen oder andere Inhaltsstoffe der Fampridintablette</li> <li>Teilnahme oder geplante Teilnahme an anderen Medikamentenstudien</li> <li>Nierenleiden mit einer Kreatinin-clearance&lt; 30 ml/min</li> <li>Drogen- oder Alkoholmissbrauch in den zurückliegenden Jahren</li> </ul>
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)  Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Anzahl und Art der unerwünschten Ereignisse Veränderungen bei Vitalfunktionen, klinisch relevanten Laborwerten, EKG, EEG bei der Beurteilung der Körperfunktionen und neurologischen Parametern
8	Datenquellen/Messmethoden	Messung der Variablen bei den jeweiligen Visiten
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	Insgesamt wurden 214 Patienten in die Studie aufgenommen. Es handelt sich um eine Extensionsstudie, die Populationsgröße wurde nicht formal statistisch bestimmt.
11	Quantitative Variablen	<ul> <li>Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten für folgende Maße:</li> <li>Anzahl der unerwünschten Ereignisse</li> <li>Veränderungen für Vitalfunktion, klinisch signifikante Laborwerte, EKG, EEG, Körperuntersuchung</li> <li>Gehgeschwindigkeit gemessen durch Timed 25-Foot Walk</li> <li>Subject Global Impression (SGI)</li> <li>Clinical Global Impression of Change (CGI)</li> <li>Expanded Disability Status Scale Score (EDSS)</li> </ul>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Für die Auswertung aller funktionelle Variablen wurden deskriptive statistische Methoden verwendet: Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Schwankungsbreite
12b	Subgruppen und Interaktionen	Nicht zutreffend
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Nicht zutreffend
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden ("lost to follow-up")	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)  Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
-	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	214 Patienten wurden nach dem Screening in die Studie eingeschlossen und bekamen mindestens eine Dosis Fampridin und wurden damit in die <i>Safety-</i> und ITT-Population aufgenommen.  146 Patienten beendeten die Studie, die mittlere Studiendauer betrug 30 Monate.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	68 Patienten verließen die Studie vorzeitig: davon entzogen 23 Patienten die Zustimmung, 7 Patienten beendeten aufgrund unerwünschter Ereignissen, 19 wegen anderer Gründe die Studie, 5 fehlten bei der letzten Visite, 2 Patienten wurden wegen nicht protokollkonformen Vorgehens, 12 Patienten nach Entscheidung des Prüfarztes ausgeschlossen.
13c	Flussdiagramm	Abbildung 126
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nacl	n STROBE 2007.	

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

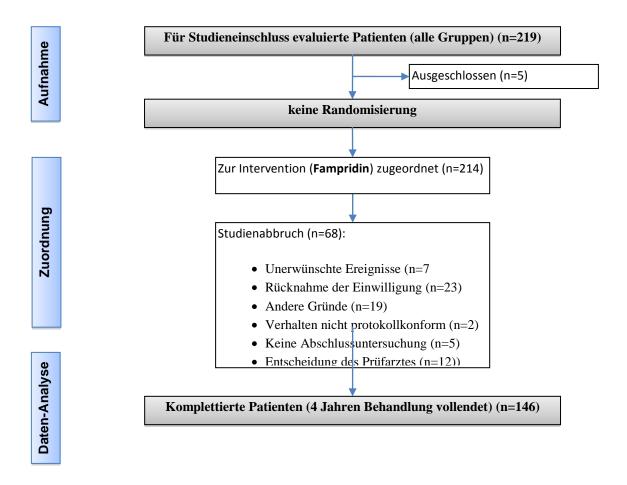


Abbildung 126: Flussdiagramm zur Studie MS-F204 EXT

## Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F202

## Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: MS-F202

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MS-F202 Clinical Study Report (Acorda	MS-F202
Therapeutics Inc., 2008a)	
Publikation (Goodman et al., 2008)	Pub

## Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

# A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie		
<b>ja</b> → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien		
<ul> <li>□ nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.</li> <li>→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien</li> </ul>		
Angaben zum Kriterium:  Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (MS-F202, Pub)		
1. <u>für randomisierte Studien:</u>		
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz		
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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
für nicht randomisierte Studien:		
Zeitliche Parallelität der Gruppen		
<b>ja</b> : Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.		
unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.		
<b>nein</b> : Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.		

	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
<u>für</u>	randomisierte Studien:
	Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
	<ul> <li></li></ul>
	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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
<u>für</u>	nicht randomisierte Studien:
	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
	ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:  ● Es erfolgte ein <i>Matching</i> bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  ● Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe <i>Baseline</i> -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.

## 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten)

Ereignisser	n. Den ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten In üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Diten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht
🔀 <b>ja:</b> Eine	e ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar	Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	s liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor zerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben	zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung
	nstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das gspotenzial beeinflussen
Verzerrun z. B.	gspotenzial beeinflussen
z. B. • zwische evaluie	gspotenzial beeinflussen en den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu renden Strategien
z. B.  • zwische evaluie  • intrans  • Falls g	gspotenzial beeinflussen en den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu renden Strategien parenter Patientenfluss eplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte z
z. B.  • zwische evaluie  • intrans  • Falls g beachte  • Die	gspotenzial beeinflussen en den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu renden Strategien parenter Patientenfluss eplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zen: Methodik muss exakt beschrieben sein (z.B. alpha spending approach h O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und
z. B.  • zwische evaluie  • intrans  • Falls g beachte  • Die nace Zei  • Die des	gspotenzial beeinflussen en den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu renden Strategien parenter Patientenfluss eplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zen: Methodik muss exakt beschrieben sein (z.B. alpha spending approach h O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und tpunkte der Interimanalysen). Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, sentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein
z. B.  • zwische evaluie  • intrans  • Falls g beachte  • Die nace Zeit  • Die des (an	gspotenzial beeinflussen en den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu renden Strategien parenter Patientenfluss eplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte en: Methodik muss exakt beschrieben sein (z.B. alpha spending approach h O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und tpunkte der Interimanalysen). Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes,

abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

⊠ ja

\_\_\_ nein

# 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.

☐ <b>niedrig</b> : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

## B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Kontinuierliche** *Response* **im T25FW**

## 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
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

# 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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.
☐ <b>nein</b> : 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!
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen z. B.
<ul> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
□ 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.

# Endpunkt: Anzahl der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit

#### 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.

<b>ja:</b> 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 Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
	<b>☐ ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

# 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen 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.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

## Endpunkt: Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit (%)

# 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.

<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen  z. B.  • relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
<ul><li>unplausible Angaben</li><li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li></ul>
⊠ ja
nein nein
en zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der	Ergebnisse des I	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.

☑ <b>niedrig</b> : 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

# Endpunkt: Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12

## 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.

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.
<b>ja:</b> 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 Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!				
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.				
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.				
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:				
4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen				
<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>				
⊠ ja				
nein 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.				
Miedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.				

## Endpunkt: Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score

## 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.

<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
	<b>☐ ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

# 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen 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. iniedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

## **Endpunkt:** Subject Global Impression (SGI)

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

**hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

#### 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.

<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden <u>alle</u> randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen 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:

<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln
- 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-followup-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!
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen  z. B.
<ul> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
⊠ 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

#### **Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

#### 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.

damit zu einer Entblindung führen kann.
<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F202)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden <u>alle</u> randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

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:
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

# 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

**3.** 

• relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen

<ul><li>unplausible Angaben</li><li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li></ul>
⊠ 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 <u>sowie</u> 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.
☑ <b>niedrig</b> : 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F203

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: MS-F203

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MS-F203 Clinical Study Report (Acorda	MS-F203
Therapeutics Inc., 2008b)	
Publikation (Goodman et al., 2009)	Pub

#### Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

## 

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:
	Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (MS-F203, Pub)
ir	randomisierte Studien:
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
	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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
ü	
_	r nicht randomisierte Studien:
	r nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen
	Zeitliche Parallelität der Gruppen
	Zeitliche Parallelität der Gruppen  ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.  unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche
	Zeitliche Parallelität der Gruppen  ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.  unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

2. für randomisierte	Studien:
----------------------	----------

8	<ul> <li></li></ul>
[ f	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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
_	
	nicht randomisierte Studien:
	ment runusmister ee studient
,	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von
,	
	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von
	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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt
	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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur
	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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  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
	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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  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 den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die
	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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  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 den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die
	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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  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 den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die
	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 Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.  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 den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es,
beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den
primären Behandler (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.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Behandler waren verblindet, da durch die identisch aussehenden Tabletten der Behandlungsarm nicht zu identifizieren war (MS-F202)

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

#### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben zum Kriterium: falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:	
	_

#### B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Kontinuierliche Response im T25FW

#### 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 Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT("intention to treat")-Analyse werden <u>alle</u> randomisierten Patienten <u>entsprechend ihrer Gruppenzuteilung</u> ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
3.	
3.	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
3.	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
<b>⊠</b> ja
nein 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.
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Anzahl der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit im T25FW

#### 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

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 Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F203)

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	⊠ ja
	□ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12

#### 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.

<b>ja:</b> 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 Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

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

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 Patientenanzahlen 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-followup-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:
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
<b>☐ ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen 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. iniedrig: 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.

#### Endpunkt: Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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.

<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden <u>alle</u> randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen 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:

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F203)

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
igtimes 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Clinician Global Impression (CGI)

#### 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z.B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden <u>alle</u> randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

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:
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
<b>☐ ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

**3.** 

• relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen

<ul><li>unplausible Angaben</li><li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li></ul>
⊠ ja
nein 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse
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.
<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

# 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.
☑ <b>niedrig</b> : 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Seite 431 von 552

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F204

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: MS-F204

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report MS-F204 (Acorda	MS-F204
Therapeutics Inc., 2008c)	
Publikation (Goodman et al., 2010)	Pub

#### Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

#### Einstufung als randomisierte Studie

 $\boxtimes$  **ja**  $\rightarrow$  Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

X ia: Eine	
<ul><li> Zuteilung</li><li> Verwendt aussehender</li><li> Verwendt</li></ul>	s der folgenden Merkmale trifft zu: durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer) ung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch n, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern ung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen lags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
	Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung sind ungenügend genau.
nein: Di	e Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.
Angaben z	um Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	omisierte Studien:
_	arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von ch relevanten Faktoren
ja: Eine • Es erfolgt Anhaltspun sind. • Die Grup vergleichba	
ja: Eine • Es erfolgt Anhaltspun sind. • Die Grup vergleichba Unterschied Auswertung	ch relevanten Faktoren  s der folgenden Merkmale trifft zu: e ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine kte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt pen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen r (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere le sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte g oder Sensitivitätsanalyse).
ja: Eine • Es erfolgt Anhaltspun sind. • Die Grup vergleichba Unterschied Auswertung  unklar:	ch relevanten Faktoren  s der folgenden Merkmale trifft zu: e ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine kte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt ben sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen er (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere le sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte
ja: Eine • Es erfolgt Anhaltspun sind. • Die Grup vergleichba Unterschied Auswertung  unklar: Berücksicht  nein: Di	ch relevanten Faktoren  s der folgenden Merkmale trifft zu: e ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine kte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt ben sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen r (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere le sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte g oder Sensitivitätsanalyse).  Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur

#### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient
<b>ja:</b> 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: Patienten waren verblindet (identisch aussehende Tabletten) (MS-F204)
Behandler bzw. Weiterbehandler
ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Behandler waren verblindet, da durch die identisch aussehenden Tabletten
der Behandlungsarm nicht zu identifizieren war (MS-F202)

#### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

🔀 <b>ja:</b> Eine erg	ebnisgesteuerte Berichte	erstattung ist unwal	hrscheinlich.
unklar: Die	e verfügbaren Angaben l	assen eine Einschä	tzung nicht zu.

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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:
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**3.** 

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 Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 lassen.

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln

- 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-followup-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).

	Zugansten der Zu evaluterenden Behandrang).
	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!
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	⊠ ja
	nein nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12

#### 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.

<b>☐ ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

# 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen z. B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen

# 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.

☑ <b>niedrig</b> : 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score

#### 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.

<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden <u>alle</u> randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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!
	<b>☐ ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	z. B.
	<ul><li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li><li>unplausible Angaben</li></ul>
	Anwendung inadäquater statistischer Verfahren
	⊠ ja
	nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F204)

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
igtimes 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Clinician Global Impression (CGI)

#### 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.

<b>∑ ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z.B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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.

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

- 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 Patientenanzahlen 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-followup-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!
	<b>☐ ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial

z. B.

beeinflussen

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

<ul> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> </ul>
<ul> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
<b>⊠ ja</b>
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.
☑ <b>niedrig</b> : 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse
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.
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 Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet. (MS-F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

# 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.
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F02 EXT

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: MS-F202 EXT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MS-F202 EXT (Acorda Therapeutics Inc.,	F202
2011a)	

#### Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie		
☐ <b>ja</b> → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien		
<ul> <li>▶ nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.</li> <li>→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien</li> </ul>		
Angaben zum Kriterium: Dies ist eine einarmige Studie (F202)		
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
1. <u>für randomisierte Studien:</u>		
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz		
☐ <b>ja</b> : 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:		
<u>f</u> ür nicht randomisierte Studien:		
Zeitliche Parallelität der Gruppen		
<b>ja</b> : Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.		
ja. Die Grappen warden zermen paramer vertorge.		

	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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Da dies eine einarmige Studie ist, gab es nur eine Gruppe (F202)
3.	Verblindung von Patienten und Behandlern
	Patient
	<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F202)
Behan	dler bzw. Weiterbehandler
Behan	dler bzw. Weiterbehandler  ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
Behan	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte)
Behan	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

#### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - 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.

## B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit

#### 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.
<b>ja:</b> Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F202)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
	was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F202)
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine  Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!   ig ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	⊠ ja
	□ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

# Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F202)

# 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

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

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F202)

3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine											
	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!											
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.											
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.											
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.											
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:											
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen											
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>											
	⊠ ja											
	☐ nein											
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:											
	fung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für misierte Studien durchzuführen):											
Bewern Einstug Einstug mit "h	nstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen tungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der fung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende fung mit "hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch och" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse hebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.											
Ergebr	edrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die nisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie aktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.											
☐ ho	<b>ch</b> : Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.											

falls hoch, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie

Endpunkt: Subject Global Impression (SGI)

#### 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.

ig is: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

ig unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

ig nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F202)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

<ul> <li>ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</li> <li>Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-</li> </ul>
Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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).
<ul> <li>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).</li> </ul>
unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen, was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F202)
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

# 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen 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. falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

### **Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

#### 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.

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F202)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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).

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

	• 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:
	Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen, was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F202)
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	⊠ ja
	□ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F03 EXT

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: MS-F203 EXT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MS-F203 EXT(Acorda Therapeutics Inc.,	F203
2011b)	

## Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie
☐ <b>ja</b> → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
<ul> <li>▶ nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.</li> <li>→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien</li> </ul>
Angaben zum Kriterium: Dies ist eine einarmige Studie (F203)
1. <u>für randomisierte Studien:</u>
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
☐ <b>ja</b> : 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
<u>f</u> ür nicht randomisierte Studien:
Zeitliche Parallelität der Gruppen
<b>ja</b> : Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
ja. Die Grappen warden zermen paramer vertorge.

	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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Da dies eine einarmige Studie ist, gab es nur eine Gruppe (F203)
3.	Verblindung von Patienten und Behandlern
	Patient
	☐ ja: Die Patienten waren verblindet.
	unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
	Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F203)
Behan	dler bzw. Weiterbehandler
Behan	dler bzw. Weiterbehandler  ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
Behan	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte)
Behan	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

#### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
<b>nein:</b> Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

# 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - 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.

nı	ear	ıg: t	is Ka	ann	mit	gro	ßer	W	anr	scne	einiici	ıkeit	ausgo	escn	losse	n wei	raen,	aass	are
Ergebi	niss	e du	rch	dies	se e	ndpı	ınk	tüb	erg	reif	ender	Asp	ekte i	relev	ant v	erzei	rrt si	nd.	
U										•									
		ъ.	_																

hocl	h: I	Die	Erge	bnisse	sind	mögl	ic	herweise	re	levant	verzerr	t.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

#### B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit

#### 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	End	lpunkt	wurd	le '	vert	olinc	let	erl	10	ber	1
--	-----	-----	-----	--------	------	------	------	-------	-----	-----	----	-----	---

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
	was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F203)
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen  z. B.  • relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen  • unplausible Angaben
	Anwendung inadäquater statistischer Verfahren
	<b>⊠</b> ja
	□ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

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

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F203)t

3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial
	beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	∑ ja
	nein nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	fung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für misierte Studien durchzuführen):
Bewert Einstug Einstug mit "he	nstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen den vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der fung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende fung mit "hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch och" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse hebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
Ergebr	edrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die isse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie aktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
☐ ho	<b>ch</b> : Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

#### Endpunkt: Clinician Global Impression CGI

#### 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.

ig: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

ig: nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

_ Pr	<ul> <li>ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</li> <li>Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung &lt; 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.</li> <li>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).</li> <li>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).</li> <li>unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit</li> </ul>
Pr	<ul> <li>beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).</li> <li>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).</li> </ul>
Pr	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).
_ Pr	unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit
	cotokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
$\geq$	nein: Keines der unter "ja" genannten drei Merkmale trifft zu.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
	was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F203)
E	rgebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
Be	eachte die Hinweise zu Punkt A.4!
$\geq$	ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenz beeinflussen	ial
<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlage</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>	n
⊠ ja	
nein nein	
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlic randomisierte Studien durchzuführen):	h für
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. at mit "hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebibei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.	ıch
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.	
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:	
Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.	<u> </u>
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse	
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 werd wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt damit zu einer Entblindung führen kann.	

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F203)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
	was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F203)
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen  z. B.  • relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
	<ul> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	⊠ ja
	□ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MS-F04 EXT

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: MS-F204 EXT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MS-F204 EXT (Acorda Therapeutics Inc.,	F204
2011c)	

## Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie	
☐ <b>ja</b> → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien	
<ul> <li>         \( \text{perior} \): Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.         </li> <li>         \( Dewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien 1 und 2 und 2</li></ul>	
Angaben zum Kriterium:  Dies ist eine einarmige Studie (F204)	
1. <u>für randomisierte Studien:</u>	
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	
<b>ja</b> : 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	
<u>f</u> ür nicht randomisierte Studien:	
Zeitliche Parallelität der Gruppen	
<b>ja</b> : Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.	

	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.
	<b>nein</b> : Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Da dies eine einarmige Studie ist, gab es nur eine Gruppe (F204)
3.	Verblindung von Patienten und Behandlern
	Patient
	<b>ja:</b> Die Patienten waren verblindet.
	unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
	Mein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.
	Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F204)
Behan	ndler bzw. Weiterbehandler
Behan	ig: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
Behan	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte)
Behan	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

#### 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
- 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
- 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
<b>nein:</b> Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

# 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - 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.

# 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

#### B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Durchschnittliche Veränderung der Gehgeschwindigkeit

#### 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.
_
<b>ja:</b> Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
	was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F204)
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine  Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	⊠ ja
	nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

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

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F204)

3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	∑ ja
	nein nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	fung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für misierte Studien durchzuführen):
Bewert Einstug Einstug mit "he	nstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen fungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der fung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende fung mit "hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch och" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse hebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
Ergebr	edrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die isse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie aktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
☐ ho	ch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

#### Endpunkt: Clinician Global Impression CGI

#### 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.

ig: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

ig: nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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
<ul> <li>ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:         <ul> <li>Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung &lt; 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.</li> </ul> </li> <li>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).</li> <li>Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-</li> </ul>
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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen, was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F204)
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
<b>nein:</b> Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial
beeinflussen
z. B.
<ul><li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li><li>unplausible Angaben</li></ul>
<ul> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
⊠ 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.
Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse
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.

Da dies eine einarmige Studie ist, gab es keinerlei Verblindung (F204)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Es sind mit der Zeit immer weniger Patienten in die Analyse eingegangen,
	was eine nicht-adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips darstellt (F204)
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine  Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	unkiai. Die verrugbaren Angaben lassen eine Emischatzung ment zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen  z. B.  • relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen  • unplausible Angaben  • Anwendung inadäquater statistischer Verfahren
	<b>⊠</b> ja
	nein nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Broekmans 2010

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

**Studie: Broekmans 2010** 

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Broekmans 2010</b> (Broekmans et al., 2010)	Pub

## Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

O	A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie		
⊠ ja −	→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien		
oder die S die dem w zusammer Studien ni	Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, tudie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, vidersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine nfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte icht vorgenommen werden. tung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien		
	Angaben zum Kriterium: Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (Pub)		
	ndomisierte Studien: zeugung der Randomisierungssequenz		
20	ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der teilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).		
$\boxtimes$	ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der		
$\boxtimes$	ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der teilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).  unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur		
Er	ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der teilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).  unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur zeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.		

## für nicht randomisierte Studien:

## Zeitliche Parallelität der Gruppen

	• 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung von Patienten und Behandlern
]	Patient
	<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: Die Patienten waren nicht verblindet (Pub).
-	
Behand	ller bzw. Weiterbehandler
ļ	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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.
	mein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.
-	Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:  Mit Ausnahme der Neurologen, die den EDSS <i>Score</i> bestimmten, waren die  Behandler nicht verblindet (Pub).
	Denumerer ment veronnuet (1 uo).

## 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
- 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
<b>nein:</b> Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

# 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.
<b>∑</b> ja
nein 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.
falls hoch, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: Aufgrund fehlender Verblindung und fehlender Beschreibung der adäquaten

Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie

### B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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).

Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung

#### Endpunkt: Veränderung der Gehzeit im T25FW

#### 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.

<b>ja:</b> Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.	
unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.	
mein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.	
Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung Patienten und Behandler waren nicht gegenüber der Behandlung verblindet (Pub).	_

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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).

<ul> <li>□ unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate U Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbatenein: Keines der unter "ja" genannten drei Merkmale trifft zu.  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:</li> <li>3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!</li> <li>☑ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlic □ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich □ nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:</li> <li>4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerr</li> </ul>	nr.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:  3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!    ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlic   unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich   nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	ig für die
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!  □ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlic □ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich □ nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	ig für die
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!  □ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlic □ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich □ nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!  □ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlic □ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich □ nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	
Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!  □ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlic □ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich □ nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	
<ul> <li>ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlic</li> <li>unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich</li> <li>nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich</li> <li>Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:</li> </ul>	!
□ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nich □ nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berich Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	h.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründur Einstufung:	zu.
Einstufung:	terstattung vor.
4 Fohlon constiger (andnunktsnegifischer) Asnekte die des Verserr	g für die
A Fohlon constiger (andnunktsnezifischer) Asnekte die des Verserr	
beeinflussen	ungspotenzial
<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studi</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>	enunterlagen
∑ ja	
nein	
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Ei	

# 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.

<b>niedrig</b> : 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: Aufgrund fehlender Verblindung wird das Verzerrungspotenzial hier als hoch eingestuft (Pub).

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Broekmans 2011

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: Broekmans 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Broekmans 2011</b> (Broekmans et al., 2011)	Pub

## Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene: Einstufung als randomisierte Studie
<ul> <li>nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.</li> <li>→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien</li> </ul>
Angaben zum Kriterium: Es handelt sich um eine randomisierte Studie. (Pub)
1. <u>für randomisierte Studien:</u>
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
<b>ja</b> : Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der
Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur
<ul> <li>☑ unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.</li> <li>☐ nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.</li> <li>Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die</li> </ul>
<ul> <li>☑ unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.</li> <li>☐ nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.</li> <li>Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:</li> <li>Es ist keine weiterführende Beschreibung über die adäquate Erzeugung der</li> </ul>
<ul> <li>☑ unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.</li> <li>☐ nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.</li> <li>Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:</li> </ul>
<ul> <li>☑ unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.</li> <li>☐ nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.</li> <li>Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:</li> <li>Es ist keine weiterführende Beschreibung über die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorhanden (Pub)</li> </ul>
<ul> <li>☑ unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.</li> <li>☐ nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.</li> <li>Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:</li> <li>Es ist keine weiterführende Beschreibung über die adäquate Erzeugung der</li> </ul>
<ul> <li>☑ unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.</li> <li>☐ nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.</li> <li>Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:</li> <li>Es ist keine weiterführende Beschreibung über die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorhanden (Pub)</li> </ul>

	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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung von Patienten und Behandlern
]	Patient
[	<b>ja:</b> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: Die Patienten waren nicht verblindet (Pub)
-	
Behand	ler bzw. Weiterbehandler
Γ	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es,
1	peispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den brimären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.
-	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  Mit Ausnahme der Neurologen, die den EDSS Score bestimmten, waren die
-	Behandler nicht verblindet (Pub)

#### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

# 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - 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:
	zerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene randomisierte Studien durchzuführen):
der einzelnen Bewer Verzerrung bedeutet	Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung tungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden undaussage verändern würden.
	n mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die ese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
Moch: Die Ergeb	onisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
Aufgrund fehlender	Begründung für die Einstufung: r Verblindung und fehlender Beschreibung der adäquaten domisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung
B: Kriterien des Verze	rrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt
für das Ausmaß möglich relevanten Endpunkt sep	1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte der Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden parat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

# Endpunkt: Veränderung der Gehzeit im T25FW

# 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.
<b>ja:</b> Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

Patienten und Behandler waren nicht gegenüber der Behandlung verblindet (Pub)

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	<b>ja:</b> Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen
	<ul> <li>z. B.</li> <li>relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen</li> <li>unplausible Angaben</li> <li>Anwendung inadäquater statistischer Verfahren</li> </ul>
	<b>⊠</b> 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.

iniedrig: 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: Aufgrund fehlender Verblindung wird das Verzerrungspotenzial hier als hoch eingestuft Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Finkelstein 2008

#### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: Finkelstein 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Finkelstein et al. (Finkelstein et al., 2008)	Pub

#### Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

### Einstufung als randomisierte Studie

Einstufung erfolgt auf Grund des zugrunde liegenden Studiendesigns.

Die Studie ist eine offene, einarmige Pilotstudie (Pub)

	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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
<u>füı</u>	nicht randomisierte Studien:
<u>füı</u>	vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
<u>für</u>	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von
<u>für</u>	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 Anhaltspunkte 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
<u>für</u>	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 Anhaltspunkte 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

Einstufung:

	Einstufung erfolgt auf Grund des zugrunde liegenden Studiendesigns. Die Studie ist eine offene, einarmige Pilotstudie (Pub)
3.	Verblindung von Patienten und Behandlern
	Patient
	<b>ja:</b> 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:
	Einstufung erfolgt auf Grund der zugrunde liegenden Intervention (heimbasierte körperliche Fernrehabilitation). Die Studie ist eine offene, einarmige Pilotstudie (Pub).
	Behandler bzw. Weiterbehandler
	<b>ja:</b> Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Einstufung erfolgt auf Grund der zugrunde liegenden Intervention (heimbasierte körperliche Fernrehabilitation). Die Studie ist eine offene, einarmige Pilotstudie. (Pub)

# 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer

Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.	
nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Fallzahl
  - en die Studie werden.

•	Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale erreicht wurde. Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentweg abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert
⊠ ja	
ne	in
Anga	aben 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.
☐ <b>niedrig</b> : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

### B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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:** Veränderung der Gehzeit im 25 Foot Walk Test in Sekunden

### 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.

ig is: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

ig nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Einstufung erfolgt auf Grund der zugrunde liegenden Intervention

(heimbasierte körperliche Fernrehabilitation). Die Studie ist eine offene, einarmige Pilotstudie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte von einem auf MS spezialisierten Therapeuten (Pub)

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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).

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

# 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.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Keine Einstufung, da keine randomisierte Studie.

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

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Vikman 2008

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. 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 werden die Bögen <u>studienbezogen</u> ausgefüllt. 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.

Studie: Vikman, 2008

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Vikaman 2008 (Vikman et al., 2008)	Pub

### Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

### A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

### Einstufung als randomisierte Studie

		ja	$\rightarrow$	Bewertung	der	Punkte	1	und 2	für	ranc	lom	isier	te	Stu	di	en
--	--	----	---------------	-----------	-----	--------	---	-------	-----	------	-----	-------	----	-----	----	----

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

# 2. für randomisierte Studien:

<ul><li> Zuteilung</li><li> Verwend aussehende</li><li> Verwend</li></ul>	s der folgenden Merkmale trifft zu: g durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer ung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch n, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern ung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen lags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
	Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung sind ungenügend genau.
nein: D	ie Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.
Angaben z	rum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	omisierte Studien: arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von
Vergleichb prognostise	arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von ch relevanten Faktoren
Vergleichb prognostise iga: Eine Es erfolge Anhaltspun	arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von
Vergleichb prognostise  ja: Eine Es erfolgt Anhaltspun sind. Die Grup vergleichba Unterschied	arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von ch relevanten Faktoren  s der folgenden Merkmale trifft zu: te ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine
Vergleichb prognostise  ja: Eine Es erfolgt Anhaltspun sind. Die Grup vergleichba Unterschied Auswertung unklar:	arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von ch relevanten Faktoren  s der folgenden Merkmale trifft zu: te ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine kte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt pen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen r (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere de sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte
Vergleichb prognostise  ja: Eine Es erfolgt Anhaltspun sind. Die Grup vergleichba Unterschied Auswertung unklar: Berücksicht nein: Die	arkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von ch relevanten Faktoren  s der folgenden Merkmale trifft zu: te ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine kte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt pen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen r (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere de sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte g oder Sensitivitätsanalyse).  Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur

# 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: Aufgrund der Indikation Physiotherapie (Pub) Behandler bzw. Weiterbehandler □ ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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.

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Indikation Physiotherapie (Pub)

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).

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

*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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

**☑ ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

# 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.

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

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

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT("intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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-followup-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.