

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.1.1 Fragestellung	16
4.1.2 Datenquellen.....	20
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	21
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	22
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	23
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	27
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	62

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	67
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	68
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT.....	69
4.3.1.3.1.2	Krankheitsschübe – RCT.....	72
4.3.1.3.1.3	Behinderungsprogression (EDSS) – RCT.....	77
4.3.1.3.1.4	Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT.....	80
4.3.1.3.1.5	Fatigue (U-FIS) - RCT.....	83
4.3.1.3.1.6	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) - RCT.....	86
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	89
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	93
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	98
4.3.1.3.2.1	Krankheitsschübe – RCT.....	101
4.3.1.3.2.2	Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT.....	103
4.3.1.3.2.3	Fatigue (U-FIS) – RCT.....	112
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	116
4.3.1.3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	120
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	130
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	134
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	134
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	134
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	134
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	135
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	135
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	137
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	138
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	138
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	138
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	139
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	139
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	140
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	140
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	142
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	142
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	143
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	143
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	143

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	146
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	146
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	146
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	146
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	147
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	147
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	149
4.7	Referenzliste.....	149
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	156
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	161
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	163
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	170
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	215
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	227
	Anhang 4-G : Auflistung aller unerwünschter Ereignisse nach „Preferred Term“	249

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben	24
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	26
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts <i>Gesamtmortalität (Todesfälle)</i>	69
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Gesamtmortalität (Todesfälle)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtmortalität (Todesfälle)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	71
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts <i>Krankheitsschübe</i>	72
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt (<i>bestätigte Krankheitsschübe</i>) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit	

hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	74
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe (Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	75
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Merkmale der Krankheitsschübe</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	76
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts <i>Behinderungsprogression (EDSS)</i>	77
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Behinderungsprogression (EDSS)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Behinderungsprogression</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	79
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> ...	80
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	82
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts <i>Fatigue (U-FIS)</i>	83
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Fatigue</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Fatigue (U-FIS)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	85
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts <i>Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)</i>	86
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Aktivitäten des täglichen Lebens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	88
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	89

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)	91
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	93
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D (Index und VAS)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach PRIMUS-QoL</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	96
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	97
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	99
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	101
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Krankheitsschübe (Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	102
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	104
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine	

ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	106
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	107
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	109
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	111
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Fatigue (U-FIS)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	113
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Fatigue (U-FIS)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	114
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)	116
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)	118
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)	119
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	121

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	122
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	123
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	125
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)</i> zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	128
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben	130
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	132
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	135
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	136
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	136
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	137
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	139
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	139
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	141

Tabelle 4-71: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben.....	145
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	146
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302 TRANSFORMS (CONSORT).....	215
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSFORMS	228
Tabelle 4-75 (Anhang): Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term	249

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod).....	57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	75
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Behinderungsprogression</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9-HPT	9-Hole Peg Test [Stecktest des MSFC]
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance [Kovarianzanalyse]
ARR	Annualized Relapse Rate [Jährliche Schubrate]
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV	atrioventrikulär
bpm	Beats per Minute [Herzschläge pro Minute]
CGI	Clinical Global Impression
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [Ausschuss für Humanarzneimittel]
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials [Bogen zur Bewertung von Studien]
CRF	Case Report Form [Dokumentationsbogen]
CSR	Clinical Study Report [Studienbericht]
CT	Computertomographie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMT	Disease-Modifying Therapy [Krankheitsmodifizierende Therapie]
eCRF	Electronic Case Report Form [elektronischer Dokumentationsbogen]
EDSS	Expanded Disability Status Scale [Skala zur Einstufung des Schweregrads der Behinderung bei Multiple-Sklerose-Patienten]
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency [Europäische Arzneimittelagentur]
EPAR	European Public Assessment Report [Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht]
EQ-5D	EQ-5D Gesundheitsfragebogen (5 Dimensionen)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration [US-Arzneimittelbehörde]
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second [Einsekundenkapazität]
FS	Funktionelles System
FVC	Forced Vital Capacity [Forcierte Exspiratorische Vitalkapazität]
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
Gd	Gadolinium
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography [hochauflösende Computertomographie]
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN-beta	Interferon-beta
i.m.	intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat [Auswertungspopulation gemäß geplanter Behandlung]
IVRS	Interactive Voice Response System [Sprachdialogsystem]
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
LPLV	Last Patient Last Visit [Letzte Visite des letzten Studienpatienten]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Zwecke]
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale [Modifizierte Skala zur Beeinträchtigung durch Fatigue]
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
msec	Millisekunden
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite [Leistungstest zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderungen bei Multiple-Sklerose-Patienten]
MTC	Mixed Treatment Comparison [Netzwerk-Metaanalyse]
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
n. e.	nicht ermittelbar
NYHA	New York Heart Association [New Yorker Gesellschaft für Kardiologie]
n. z.	nicht zutreffend
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 [Kognitionstest des MSFC]
PRES	Posteriore Reversible Enzephalopathie-Syndrome
PRIMUS	Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis [Fragebogen zur Erfassung der Leistungsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität von Multiple-Sklerose-Patienten]
PT	Preferred Term [bevorzugte Bezeichnung]
QoL	Quality of Life [Lebensqualität]
RCT	Randomized Controlled Trial [randomisierte kontrollierte Studie]
RD	Risikodifferenz
RMP	Risiko-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
SAF	Safety Set
s.c.	subkutan
SD	Standard Deviation [Standardabweichung]
SE	Standard Error [Standardfehler]
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMQ	Standard MedDRA Query [Standardabfrage nach MedDRA-Kodierung]
SOC	System Organ Class [Systemorganklasse]
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [Bogen zur Bewertung von Beobachtungsstudien]
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
T25-FW	Timed 25-Foot Walk Test [Gehstreckentest des MSFC]
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [Bogen zur Bewertung von nicht-randomisierten Studien]
UE	Unerwünschte Ereignisse
U-FIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale [Eindimensionale Skala zur Beeinträchtigung durch Fatigue]
VAS	Visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization [Weltgesundheitsorganisation]
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Gibt es bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) in der nachfolgend beschriebenen Subpopulation einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg, 1x täglich, im Vergleich zu Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität; Morbidität, einschließlich unerwünschter Ereignisse; gesundheitsbezogene Lebensqualität)?

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in zwei placebokontrollierten klinischen Prüfungen und einer aktiv-kontrollierten (IFN-beta 1a i.m.) Studie belegt.

Basierend auf der Änderung des Anwendungsgebiets von Fingolimod wurde der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod (Gilenya®) für die Population von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender MS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) analysiert. Gemäß Beratungsgespräch unterscheidet der G-BA dabei zwischen zwei Subpopulationen (1):

- Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) angesprochen haben.
- Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

Dieses Modul 4 B bezieht sich auf die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (**Subpopulation B**).

Die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben (Subpopulation A), wird im Modul 4 A dieses Dokuments adressiert.

Die Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ist gemäß Beratungsgespräch vom 12. August 2015 nicht Gegenstand dieses Dokuments (1).

Aus der Zulassungshistorie ergibt sich für die **Subpopulation B** folgende weitere Unterteilung:

- **Subpopulation B1** der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben (basierend auf der Erstzulassung aus dem Jahr 2011, die auf die Umstellung nach Vorbehandlung mit IFN-beta beschränkt war).
- **Subpopulation B2** der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben (basierend auf der ersten Zulassungserweiterung aus dem Jahr 2014, wonach als Vorbehandlung alle krankheitsmodifizierenden Therapien zulässig wurden).

Gemäß Beratungsgespräch obliegt die Operationalisierung eines vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus dem pharmazeutischen Unternehmer. Die gewählte Operationalisierung ist vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier darzulegen und zu begründen. Der G-BA weist darauf hin, dass ein vollständiger und angemessener Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Therapie patientenindividuell unterschiedlich sein kann (1). Im bisherigen Anwendungsgebiet zu Fingolimod wurde ein vollständiger und angemessener Zyklus als „normalerweise mindestens ein Jahr andauernd“ beschrieben. In vorangegangenen Bewertungsverfahren wurde darauf basierend die Vollständigkeit der Therapie über eine Dauer von unter bzw. über einem Jahr operationalisiert. Aktuelle Literatur, insbesondere Behandlungsempfehlungen von Konsensus-Gruppen, stützt diese Operationalisierung: Demnach lassen sich Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, nach ungefähr sechs bis zwölf Monaten im Kontroll-MRT identifizieren (2-4). Es soll dabei darauf geachtet werden, dass die Therapie ihre volle Wirksamkeit entfalten konnte. Die meisten Patienten sprechen innerhalb eines Jahres auf eine krankheitsmodifizierende Therapie an (5). Für die Bewertung des Therapieerfolgs anhand der MRT-Kontrolle ist aber zudem zu beachten, dass Gd-anreichernde Läsionen bis zu drei Monate bestehen können (2). Läsionen, die während der ersten Monate nach Therapieumstellung entstehen, können also über den Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Therapieantwort bestehen. Diese Latenzzeit sollte ebenfalls beachtet werden, wenn es um die optimale Bestimmung der Therapieüberprüfung geht. Ausschließlich die Kontrolle des Therapieerfolgs nach zwölf Monaten stellt somit sicher, dass eine Therapieumstellung nicht unnötig auf Basis bereits zuvor bestehender Läsionen erwogen wird. Einer Studie mit über 400 RRMS-Patienten zufolge eignet sich eine jährliche MRT-Kontrolle, um Patienten zu identifizieren, die nicht oder schlecht auf eine Behandlung mit IFN-beta ansprechen (6). Eine systematische Recherche zur Fragestellung der Dauer eines vollständigen und angemessenen Therapiezyklus mit krankheitsmodifizierenden Therapien ergab keine konkreten Empfehlungen zur angemessenen Dauer eines Therapiezyklus mit DMT. Entwickelte Scoring-Modelle für die Vorhersage der Therapieantwort auf eine Behandlung mit Glatirameracetat oder IFN-beta legen die Ergebnisse der ersten drei bis zwölf Monate der Behandlung zugrunde. Dies legt nahe, dass nach dieser Behandlungszeit ausreichend Informationen zum Ansprechen der Therapie vorliegen sollten, um Aussagen

über die längerfristig zu erwartende Therapieantwort abzuleiten und die weitergehende Therapie zu planen. Die meisten dieser Modelle arbeiten mit einer Behandlungszeit von zwölf Monaten. Dies wird durch weitere aktuelle Behandlungsempfehlungen gestützt, die die Therapieantwort der ersten ein bis zwei Jahre als Grundlage für die Entscheidung für oder gegen einen Therapiewechsel heranziehen (6-27).

Unbenommen bleibt, dass jede Therapie und damit auch die Entscheidung über Zeitpunkt und Art der Therapieumstellung patientenindividuell ist. Auch die Vorbehandlung in der dem Dossier zugrundeliegenden **TRANSFORMS**-Studie unterlag patientenindividuellen Therapieentscheidungen. Um eine Auswertung der Studiendaten für dieses Dossier zu ermöglichen, muss jedoch ein geeigneter Trennpunkt für die Dauer der Vorbehandlung festgelegt werden, da eine Zuordnung der Patienten in die relevanten Subpopulationen A und B post-hoc nicht patientenindividuell erfolgen kann. In diesem Sinne ist die Abgrenzung der Vollständigkeit einer Therapie mit einer Dauer von mindestens einem Jahr sinnvoll und wie dargelegt wissenschaftlich wie klinisch gerechtfertigt. Interne Analysen der Datenbank des Neurologennetzwerks NeuroTransData zeigen zudem, dass im praktischen Alltag über 80 % der Patienten bereits ein Jahr vorbehandelt waren, bevor sie auf Fingolimod umgestellt wurden (28).

In Analogie zu den vorangegangenen Bewertungsverfahren, der Definition im bisherigen Anwendungsgebiet und in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen sowie den Ergebnissen einer systematischen Literaturrecherche wird ein vollständiger und angemessener Zyklus demnach operationalisiert als eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr, eine nicht ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie demnach als Behandlungsdauer von unter einem Jahr (2, 3, 29). Ebenso kann dem EPAR zu Natalizumab entnommen werden, dass seitens der europäischen Zulassungsbehörde der Einjahres-Zeitraum unabhängig vom Zulassungstext als Parameter für die Kategorisierung eines vollständigen und angemessenen Zyklus angesehen wird (30).

Das Verständnis der Prädiktoren für einen weiteren klinischen Verlauf der MS-Erkrankung hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. Internationale Gremien zur Klassifizierung der verschiedenen MS-Formen haben aufgrund dessen das Kriterium einer aktiven Erkrankung zur Beschreibung der MS-Typen eingeführt und eine Aktivität bei RRMS durch klinische Schübe und/oder MRT-Aktivität (Gd-anreichernde Läsionen oder neue bzw. sich vergrößernde T2-Läsionen) definiert (31). In den Auswertungen der **TRANSFORMS**-Studie zum vorliegenden Dossier wurde die MRT-Aktivität in Anlehnung an diese Kriterien über das Vorhandensein Gd-anreichernder T1-Läsionen operationalisiert. Eine hochaktive Erkrankung war demnach gegeben bei Auftreten klinischer Schübe und/oder Gd-anreichernder Läsionen. Dies entspricht auch der Operationalisierung, auf deren Grundlage die Zulassungsbehörde die Änderung des Anwendungsgebiets genehmigt hat (32). Im bisherigen Anwendungsgebiet wurde eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert über das Vorhandensein klinischer Schübe **und** gleichzeitiger MRT-Aktivität, wobei Letztere definiert war durch mindestens eine Gd-anreichernde Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen. In seinem

Bewertungsbericht schreibt das CHMP, dass die Zielpopulation innerhalb des neuen Anwendungsgebiets der Population nach bisherigem Anwendungsgebiet ähnlich ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass ein Wechsel auf Fingolimod zu einem früheren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs möglich ist (32).

Die ausschließliche Verwendung der im MRT darstellbaren Gd-anreichernden T1-Läsionen als relevanter Parameter der Bildgebung begründet sich dabei wie folgt: Die Identifizierung neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen erfordert neben dem aktuellen MRT ein ebenfalls kürzlich durchgeführtes Referenz-MRT, idealerweise maximal sechs bis zwölf Monate alt (29). Ein solches Referenz-MRT ist in den Baseline-Daten der **TRANSFORMS**-Studie nicht verfügbar. Eine Ermittlung der Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen ist folglich nicht möglich. Die Abbildung der MRT-Aktivität kann damit nur über Gd-anreichernde Läsionen erfolgen. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass Patienten mit hochaktiver Erkrankung darüber ausreichend identifiziert werden, da Gd-anreichernde Läsionen die Inflammation im ZNS abbilden.

Die inflammatorische Aktivität im ZNS ist der grundlegende Pathomechanismus der MS. Aufgrund einer im Verlaufe der Erkrankung aufgetretenen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke ist diese Inflammation im MRT als Gd-Anreicherung darstellbar. Aus dieser inflammatorischen Aktivität, bildgebend dargestellt als Gd-anreichernde T1-Läsion, gehen weiter differenzierbare Läsionstypen hervor, z. B. neue T2-Läsionen oder sogenannte Black Holes. Praktisch alle T2-Läsionen oder akute, transiente und chronische Black Holes treten zusammen mit Gd-anreichernden Läsionen auf oder entwickeln sich aus diesen (33). Die Darstellung der Gd-anreichernden T1-Läsionen liefert damit ein zuverlässiges und frühzeitiges Abbild der akuten entzündlichen Krankheitsaktivität, der im späteren Verlauf nicht-reversible Hirnschädigungen entspringen. Die Gd-anreichernden Läsionen sind ein Maß für die stille Krankheitsaktivität und damit wie auch klinische Schübe ein Prädiktor für die sich im späteren entwickelnde, fortschreitende Behinderung (4, 11, 33).

Bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Fortführung der mit Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus bestimmt. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen (1). Für RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die zuletzt IFN-beta 1a oder 1b erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend IFN-beta 1a oder 1b. Für RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die zuletzt mit Glatirameracetat behandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat. Für Patienten, die eine andere DMT als IFN-beta oder Glatirameracetat erhalten haben, konnte zwischen IFN-beta 1a oder 1b und Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt werden.

Für das Dossier liegen Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich, aus der Studie **TRANSFORMS** vor.

In der **Subpopulation B1** wurden für das vorliegende Dossier diejenigen Patienten der **TRANSFORMS**-Studie analysiert, die weniger als ein Jahr (< 1 Jahr) mit DMT vorbehandelt waren und die als letzte Therapie vor Studienbeginn IFN-beta 1a oder 1b erhalten haben. Die IFN-beta-Präparate werden als eine therapeutische Entität eingestuft und es wird nicht zwischen IFN-beta 1a oder 1b differenziert. Für diese Patienten lässt sich aus der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Weiterführung der Therapie mit IFN-beta 1a oder 1b als zweckmäßige Vergleichstherapie ableiten.

Patienten der **Subpopulation B2** sind gemäß Operationalisierung weniger als ein Jahr (< 1 Jahr) mit DMT vorbehandelt und haben andere DMT als IFN-beta als letzte Therapie vor Studienbeginn erhalten. Für Patienten, die als letzte Therapie Glatirameracetat erhalten haben, lässt sich die Weiterführung der Therapie mit Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie ableiten. Hierzu liegen keine direkt-vergleichenden Daten vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht umgesetzt, da eine Betrachtung der relevanten Subpopulation auf Basis der verfügbaren Publikationen nicht möglich ist.

Sofern ein Patient nacheinander mit mehreren krankheitsmodifizierenden Therapien (IFN-beta und Glatirameracetat) behandelt wurde, wurden die einzelnen Behandlungsepisoden addiert, und der Patient wurde entsprechend der Gesamtvorbehandlungsdauer in die jeweilige Subpopulation eingeordnet. Dies erfolgte in Übereinstimmung mit den Informationen aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 4. Dezember 2013, wonach die „angemessene Therapiedauer der Vorbehandlung gemeinsam über alle erhaltenen Arzneimitteltherapien (kumulativ) auszuwerten“ sei (34). Ausschlaggebend für die zweckmäßige Vergleichstherapie war die letzte Behandlung vor Studienbeginn.

4.1.2 Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung in der Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, wurde eine direkt-vergleichende, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie (RCT, Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen–**CFTY720D2302 (TRANSFORMS)**. Eine bibliografische Literaturrecherche ergab für Fingolimod (Gilenya[®]) keine weiteren für die Fragestellung relevanten direkt-vergleichenden Studien. Die Durchführung eines RCT zum Vergleich von Fingolimod und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat wurde bereits für ein vorhergehendes Verfahren von Novartis geplant. Die zuständige Ethikkommission hat jedoch kein positives Votum für diese Studie erteilt, so dass sich ein entsprechendes Studienkonzept nicht realisieren ließ. Als Begründung wurde angeführt, dass durch die Therapie mit Glatirameracetat die eigentlich gebotene Eskalationstherapie studienbedingt vorenthalten werde (35). Diese Entscheidung kann mutmaßlich auch auf die hier zur Bewertung stehende Subpopulation übertragen werden. Neue direkte Evidenz für diese Subpopulation kann daher nicht vorliegen.

Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, <http://apps.who.int/trialsearch/> sowie www.pharmnet-bund.de) ergab die bereits in der bibliografischen Suche identifizierten Studien.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die zur folgenden Subpopulationen zugehören: Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheits-modifizierende Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Population, insbesondere Patienten unter 18 Jahre • Subpopulation nicht zu identifizieren oder andere Subpopulation
Intervention	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patienten-relevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt, SUE gesamt, Abbruch wegen UE, relevante UE) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT (Evidenzstufe Ib), systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia)	Andere als die genannten Studientypen
Studiendauer	12 Monate und länger	Kürzer als 12 Monate

Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation (Letztere sollten den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen)	<ul style="list-style-type: none"> • Andere als die genannten Publikationstypen • Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik des RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden soweit möglich dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-C).

Für die relevante Studie wurden folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar waren: Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Schweregrad der Erkrankung (EDSS), Anzahl der Krankheitsschübe im Zeitraum 1 und 2 Jahre vor Studienbeginn, Anzahl der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen im MRT und Anzahl der Patienten ohne Vorbehandlung.

Aus der Auswertung der direkt-vergleichenden Studie zur Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, werden Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität (Gesamtinzidenz von Todesfällen), Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS-QoL) dargestellt.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte aus dem direkten Vergleich in den folgenden post-hoc definierten Subgruppen analysiert:

- Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn $\leq 3,5$ oder $> 3,5$)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion ohne Schub (ja/nein)

- Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer T2-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne T2-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens einer T2-Läsion ohne Schub (ja/nein)
- Region
- Land

Der Trennpunkt für die Alterskategorien wurde analog zu den Subgruppenanalysen im Studienbericht gewählt und entspricht dem medianen Alter der Studienpopulation. Der Trennpunkt für die Krankheitsschwere ist darin begründet, dass oberhalb eines EDSS von 3,5 eine Einschränkung der Gehfähigkeit vorliegt. Werte bis einschließlich 3,5 bedeuten noch keine Einschränkung der Gehfähigkeit. Dieser Trennpunkt unterscheidet sich von den im Studienbericht dargestellten Trennpunkten, die aber ebenfalls post-hoc definiert waren. Für die Subgruppenanalysen nach den Kategorien „Vorhandensein mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion ohne Schub“ erfüllten nur zwei Patienten der IFN-beta-Gruppe das Kriterium, für die Kategorien „Vorhandensein mindestens einer T2-Läsion ohne Schub“ und „Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne T2-Läsion“ erfüllte kein Patient das jeweilige Kriterium. Interaktionstests konnten daher nicht berechnet werden, die Ergebnisse zu diesen Analysen werden nicht in Modul 4 dargestellt, sind aber im Tabellenband zu den Zusatzanalysen in Modul 5 einsehbar.

Es waren keine Meta-Analysen erforderlich, da nur ein relevanter RCT identifiziert wurde (**TRANSFORMS**-Studie), in dem Fingolimod gegen die für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. geprüft wurde.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In die Nutzenbewertung wurde ein direkt-vergleichender, doppelblinder, paralleler RCT im Doubly-Dummy-Verfahren (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen. Die **TRANSFORMS**-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der im Anwendungsgebiet erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulationen der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben (Subpopulation B1).

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der **TRANSFORMS**-Studie ist somit insgesamt hoch und damit geeignet für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg (N = 59) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 61)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität:	
• Todesfälle gesamt	keine
Morbidität:	
Krankheitsschübe	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,46 [0,23; 0,92]; 0,030 ^a
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,60 [0,30; 1,21]; 0,152 ^b
Behinderungsprogression (EDSS)	
• Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,75 [0,17; 3,35]; 0,707 ^b
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	
• Gesamt (MSFC-z) ^c	MW-Differenz = 0,11 [-0,01; 0,22]; 0,073 ^e
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW) ^d	MW-Differenz = 0,30 [-1,35; 1,94]; 0,721 ^e
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) ^d	MW-Differenz = -1,13 [-2,34; 0,07]; 0,066 ^e
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	MW-Differenz = 1,72 [-0,49; 3,92]; 0,126 ^e
Fatigue	
• U-FIS	MW-Differenz = -1,77 [-7,21; 3,67]; 0,520 ^e
Aktivitäten des täglichen Lebens	
• PRIMUS-Activities-Score	MW-Differenz = -0,65 [-2,55; 1,26]; 0,501 ^e
Unerwünschte Ereignisse	
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,03 [0,92; 1,16]; 0,583 ^f
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 2,07 [0,54; 7,89]; 0,288 ^f
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 0,52 [0,10; 2,72]; 0,436 ^f
• Relevante unerwünschte Ereignisse:	
Bradykardie/ AV-Überleitungsstörungen	RR = 2,07 [0,19; 22,20]; 0,549 ^f
Infektionen	RR = 1,03 [0,75; 1,43]; 0,840 ^f
Hypertonie	RR = 9,30 [0,51; 169,05]; 0,132 ^f
Lebererkrankungen	RR = 1,55 [0,46; 5,22]; 0,478 ^f
Lymphopenie	RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f
Leukopenie	RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg (N = 59) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 61)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Makulaödem	RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f
Malignitäten	RR = 2,07 [0,19; 22,20]; 0,549 ^f
QT-Intervallverlängerung	RR = 3,10 [0,13; 74,61]; 0,486 ^f
Grippeähnliche Symptome	RR = 0,03 [0,00; 0,51]; 0,015 ^f
Reaktionen an der Einstichstelle	RR = 1,03 [0,07; 16,15]; 0,981 ^f
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	n. e.
Reproduktionstoxizität	RR = 0,21 [0,01; 4,22]; 0,305 ^f
Bronchokonstriktion	RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f
Varicella-Zoster-Virus-Infektion	RR = 3,10 [0,13; 74,61]; 0,486 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• EQ-5D-Indexwert	MW-Differenz = -0,03 [-0,10; 0,04]; 0,450 ^e
• EQ-5D-VAS	MW-Differenz = 0,05 [-5,34; 5,45]; 0,984 ^e
• PRIMUS-QoL	MW-Differenz = -0,61 [-1,97; 0,75]; 0,376 ^e
<p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: nicht ermittelbar; RR: Relatives Risiko. a: Negativ-Binomialregressionmodell. b: Cox-Regressionsmodell. c: z-Score. d: Zeit in Sekunden. e: ANCOVA. f: z-Test.</p>	

Signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- **Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i.m. (Rate Ratio = 0,46; p = 0,030).
- **Unerwünschte Ereignisse:**
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (RR = 0,03; p = 0,015).

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht, die Krankheitschwere, die

vorangegangene Diagnostik oder durch Regions- und Ländereffekte (Tabelle 4-3). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise ($p < 0,20$) oder Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Alter			
		≤ 37 Jahre	> 37 Jahre
MSFC-z	Hinweis	+	=
T25-FW	Hinweis	=	=
9-HPT	Hinweis	+	=
U-FIS	Hinweis	=	=
SUE	Beleg	=	=
Studienabbrüche aufgrund von UE	Hinweis	=	=
Geschlecht			
		männlich	weiblich
9-HPT	Hinweis	+	=
UE	Hinweis	=	=
Studienabbrüche aufgrund von UE	Beleg	=	=
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=
Krankheitsschwere			
		EDSS ≤ 3,5	EDSS > 3,5
MSFC-z	Hinweis	=	+
T25-FW	Beleg	=	=
Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion			
		ja	nein
Jährliche Schubrate	Hinweis	+	=
Risiko für einen bestätigten Schub	Hinweis	=	=
MSFC-z	Beleg	+	=
PASAT-3	Beleg	+	=
SUE	Hinweis	=	=
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion			
		ja	nein
MSFC-z	Beleg	=	+
PASAT-3	Beleg	=	+
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=
Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer T2-Läsion			
		ja	nein
Nicht zutreffend			
Region			
Nicht zutreffend			
Land			
U-FIS	Beleg	Spanien: –	Alle anderen: =
EQ-5D-Index	Beleg	Spanien: –	Alle anderen: =
PRIMUS-QoL	Beleg	Spanien: – / Italien: +	Alle anderen: =
Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Aufgrund der großen Zahl an Ländern und Regionen sind die Ergebnisse zu möglichen Effektmodifikationen nur eingeschränkt interpretierbar und werden in der Übersicht nicht im Detail dargestellt.			
+ Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$).			
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,05$).			
– Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$).			

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

In der relevanten Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. hinsichtlich der

Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben statistisch signifikant überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m. Die Ergebnisse zeigen eine relevante Abschwächung von Symptomen der Erkrankung und eine relevante Vermeidung von Nebenwirkung. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann damit als beträchtlich eingestuft werden (36).

Der Zusatznutzen wird aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert angesehen.

Für die Subpopulation B2 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben, konnten keine Daten vorgelegt werden. Direkt-vergleichende Daten konnten nicht erhoben werden, da eine vergleichende Studie mit Glatirameracetat von der zuständigen Ethikkommission nicht positiv beschieden wurde. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da auf Basis der verfügbaren Publikationen keine für die Subpopulation spezifischen Daten extrahierbar waren. Die Anzahl der Patienten mit anderen Vortherapien als IFN-beta oder Glatirameracetat war in der TRANSFORMS-Studie äußerst gering, eine Auswertung in der relevanten Subpopulation damit nicht möglich.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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.

Fragestellung:

Gibt es bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) in der nachfolgend beschriebenen Subpopulation einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg, 1x täglich, im Vergleich zu Glatirameracetat bzw. IFN-beta 1a oder 1b bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität; Morbidität, inklusive unerwünschter Ereignisse; gesundheitsbezogene Lebensqualität)?

Der medizinische Nutzen von Fingolimod bei erwachsenen Patienten mit RRMS wurde in placebokontrollierten und einer aktiv-kontrollierten klinischen Prüfung belegt.

Population/Subpopulationen:

Basierend auf der Änderung des Anwendungsgebiets von Fingolimod wurde der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod (Gilenya®) für die Population von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender MS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) analysiert. Gemäß Beratungsgespräch unterscheidet der G-BA dabei zwischen zwei Subpopulationen (1):

- Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) angesprochen haben.
- Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

Dieses Modul 4B bezieht sich auf die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Subpopulation B).

Die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben (Subpopulation A), wird im Modul 4 A dieses Dossiers adressiert.

Die Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ist gemäß Beratungsgespräch vom 12. August 2015 nicht Gegenstand dieses Dossiers (1).

Aus der Zulassungshistorie ergibt sich für die **Subpopulation B** folgende weitere Unterteilung:

- **Subpopulation B1:** RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben (basierend auf der Erstzulassung aus dem Jahr 2011, die auf die Umstellung nach Vorbehandlung mit IFN-beta beschränkt war).
- **Subpopulation B2:** RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben (basierend auf der ersten Zulassungserweiterung aus dem Jahr 2014, wonach als Vorbehandlung alle krankheitsmodifizierenden Therapien zulässig waren).

Gemäß Beratungsgespräch obliegt die Operationalisierung eines vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus dem pharmazeutischen Unternehmer. Die gewählte Operationalisierung ist vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier darzulegen und zu begründen. Der G-BA weist darauf hin, dass ein vollständiger und angemessener Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Therapie patientenindividuell unterschiedlich sein kann (1). Im bisherigen Anwendungsgebiet zu Fingolimod wurde ein vollständiger und angemessener Zyklus als „normalerweise mindestens ein Jahr andauernd“ beschrieben. In vorangegangenen Bewertungsverfahren wurde darauf basierend die Vollständigkeit der Therapie über eine Dauer von unter bzw. über einem Jahr operationalisiert. Aktuelle Literatur, insbesondere Behandlungsempfehlungen von Konsensus-Gruppen, stützt diese Operationalisierung: Demnach lassen sich Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, nach ungefähr sechs bis zwölf Monaten im Kontroll-MRT identifizieren (2-4). Es soll dabei darauf geachtet

werden, dass die Therapie ihre volle Wirksamkeit entfalten kann. Die meisten Patienten sprechen innerhalb eines Jahres auf eine krankheitsmodifizierende Therapie an (5). Für die Bewertung des Therapieerfolgs anhand der MRT-Kontrolle ist aber zudem zu beachten, dass Gd-anreichernde Läsionen bis zu drei Monate bestehen können (2). Läsionen, die während der ersten Monate nach Therapieumstellung entstehen, können also über den Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Therapieantwort bestehen. Diese Latenzzeit sollte ebenfalls beachtet werden, wenn es um die optimale Bestimmung der Therapieüberprüfung geht. Ausschließlich die Kontrolle des Therapieerfolgs nach zwölf Monaten stellt somit sicher, dass eine Therapieumstellung nicht unnötig auf Basis bereits zuvor bestehender Läsionen erwogen wird. Einer Studie mit über 400 RRMS-Patienten zufolge eignet sich eine jährliche MRT-Kontrolle, um Patienten zu identifizieren, die nicht oder schlecht auf eine Behandlung mit IFN-beta ansprechen (6). Eine systematische Recherche zur Fragestellung der Dauer eines vollständigen und angemessenen Therapiezyklus mit krankheitsmodifizierenden Therapien ergab keine konkreten Empfehlungen zur angemessenen Dauer eines Therapiezyklus mit DMT. Entwickelte Scoring-Modelle für die Vorhersage der Therapieantwort auf eine Behandlung mit Glatirameracetat oder IFN-beta legen die Ergebnisse der ersten drei bis zwölf Monate der Behandlung zugrunde. Dies legt nahe, dass nach dieser Behandlungszeit ausreichend Informationen zum Ansprechen der Therapie vorliegen sollten, um Aussagen über die längerfristig zu erwartende Therapieantwort abzuleiten und die weitergehende Therapie zu planen. Die meisten dieser Modelle arbeiten mit einer Behandlungszeit von zwölf Monaten. Dies wird durch weitere aktuelle Behandlungsempfehlungen gestützt, die die Therapieantwort der ersten ein bis zwei Jahre als Grundlage für die Entscheidung für oder gegen einen Therapiewechsel heranziehen (6-27).

Unbenommen bleibt, dass jede Therapie und damit auch die Entscheidung über Zeitpunkt und Art der Therapieumstellung patientenindividuell ist. Auch die Vorbehandlung in der dem Dossier zugrundeliegenden **TRANSFORMS**-Studie unterlag patientenindividuellen Therapieentscheidungen. Um eine Auswertung der Studiendaten für dieses Dossier zu ermöglichen, muss jedoch ein geeigneter Trennpunkt für die Dauer der Vorbehandlung festgelegt werden, da eine Zuordnung der Patienten in die relevanten Subpopulationen A und B post-hoc nicht patientenindividuell erfolgen kann. In diesem Sinne ist die Abgrenzung der Vollständigkeit einer Therapie mit einer Dauer von mindestens einem Jahr sinnvoll und wie dargelegt wissenschaftlich wie klinisch gerechtfertigt. Interne Analysen der Datenbank des Neurologennetzwerks NeuroTransData zeigen zudem, dass im praktischen Alltag über 80 % der Patienten bereits ein Jahr vorbehandelt waren, bevor sie auf Fingolimod umgestellt wurden (28).

In Analogie zu den vorangegangenen Bewertungsverfahren, der Definition im bisherigen Anwendungsgebiet und in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien und Behandlungsempfehlungen sowie den Ergebnissen einer systematischen Literaturrecherche wird ein vollständiger und angemessener Zyklus demnach operationalisiert als eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr, eine nicht ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie demnach als Behandlungsdauer von unter einem Jahr (2, 3, 29). Ebenso kann dem EPAR zu Natalizumab entnommen werden, dass seitens der

europäischen Zulassungsbehörde der Einjahres-Zeitraum unabhängig vom Zulassungstext als Parameter für die Kategorisierung eines vollständigen und angemessenen Zyklus angesehen wird (30).

Das Verständnis der Prädiktoren für einen weiteren klinischen Verlauf der MS-Erkrankung hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. Internationale Gremien zur Klassifizierung der verschiedenen MS-Formen haben aufgrund dessen das Kriterium einer aktiven Erkrankung zur Beschreibung der MS-Typen eingeführt und eine Aktivität bei RRMS durch klinische Schübe und/oder MRT-Aktivität (Gd-anreichernde Läsionen oder neue bzw. sich vergrößernde T2-Läsionen) definiert (31). In den Auswertungen der **TRANSFORMS**-Studie zum vorliegenden Dossier wurde die MRT-Aktivität in Anlehnung an diese Kriterien über das Vorhandensein Gd-anreichernder T1-Läsionen operationalisiert. Eine hochaktive Erkrankung war demnach gegeben bei Auftreten klinischer Schübe und/oder Gd-anreichernder Läsionen. Dies entspricht auch der Operationalisierung, auf deren Grundlage die Zulassungsbehörde die Änderung des Anwendungsgebiets genehmigt hat (32). Im bisherigen Anwendungsgebiet wurde eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert über das Vorhandensein klinischer Schübe **und** gleichzeitiger MRT-Aktivität, wobei Letztere definiert war durch mindestens eine Gd-anreichernde Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen. In seinem Bewertungsbericht schreibt das CHMP, dass die Zielpopulation innerhalb des neuen Anwendungsgebiets der Population nach bisherigem Anwendungsgebiet ähnlich ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass ein Wechsel auf Fingolimod zu einem früheren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs möglich ist (32).

Die ausschließliche Verwendung der im MRT darstellbaren Gd-anreichernden T1-Läsionen als relevanter Parameter der Bildgebung begründet sich dabei wie folgt: Die Identifizierung neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen erfordert neben dem aktuellen MRT ein ebenfalls kürzlich durchgeführtes Referenz-MRT, idealerweise maximal sechs bis zwölf Monate alt (29). Ein solches Referenz-MRT war in den Baseline-Daten der **TRANSFORMS**-Studie nicht verfügbar. Eine Ermittlung der Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen ist folglich nicht möglich. Die Abbildung der MRT-Aktivität kann damit nur über Gd-anreichernde Läsionen erfolgen. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass Patienten mit hochaktiver Erkrankung darüber ausreichend identifiziert werden, da Gd-anreichernde Läsionen die Inflammation im ZNS abbilden.

Die inflammatorische Aktivität im ZNS ist der grundlegende Pathomechanismus der MS. Aufgrund einer im Verlaufe der Erkrankung aufgetretenen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke ist diese Inflammation im MRT als Gd-Anreicherung darstellbar. Aus dieser inflammatorischen Aktivität, bildgebend dargestellt als Gd-anreichernde T1-Läsion, gehen weiter differenzierbare Läsionstypen hervor, z. B. neue T2-Läsionen oder sogenannte Black Holes. Praktisch alle T2-Läsionen oder akute, transiente und chronische Black Holes treten zusammen mit Gd-anreichernden Läsionen auf oder entwickeln sich aus diesen (33). Die Darstellung der Gd-anreichernden T1-Läsionen liefert damit ein zuverlässiges und frühzeitiges Abbild der akuten entzündlichen Krankheitsaktivität, der im späteren Verlauf nicht-reversible Hirnschädigungen entspringen. Die Gd-anreichernden Läsionen sind ein Maß

für die stille Krankheitsaktivität und damit wie auch klinische Schübe ein Prädiktor für die sich im späteren entwickelnde, fortschreitende Behinderung (4, 11, 33).

Intervention und Vergleichstherapie:

Im Anwendungsgebiet wird Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich bei oraler Gabe bewertet.

Bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Fortführung der mit Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus bestimmt. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen (1). Für RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die zuletzt IFN-beta 1a oder 1b erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend IFN-beta 1a oder 1b. Für RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die zuletzt mit Glatirameracetat behandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie daher Glatirameracetat. Für Patienten, die eine andere DMT als IFN-beta oder Glatirameracetat erhalten haben, konnte zwischen IFN-beta 1a oder 1b und Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt werden.

Für das Dossier liegen Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich aus der Studie **TRANSFORMS** vor.

In der Subpopulation B1 wurden für das vorliegende Dossier diejenigen Patienten der **TRANSFORMS**-Studie analysiert, die weniger als ein Jahr (< 1 Jahr) mit DMT vorbehandelt waren und die als letzte Therapie vor Studienbeginn IFN-beta 1a oder 1b erhalten haben. Die IFN-beta-Präparate werden als eine therapeutische Entität eingestuft und es wird nicht zwischen IFN-beta 1a oder 1b differenziert. Für diese Patienten lässt sich aus der G-BA-Festlegung die Weiterführung der Therapie mit IFN-beta 1a oder 1b als zweckmäßige Vergleichstherapie ableiten.

Patienten der Subpopulation B2 sind gemäß Operationalisierung weniger als ein Jahr (< 1 Jahr) mit DMT vorbehandelt und haben andere DMT als IFN-beta als letzte Therapie vor Studienbeginn erhalten. Für Patienten, die als letzte Therapie Glatirameracetat erhalten haben, lässt sich die Weiterführung der Therapie mit Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie ableiten. Hierzu liegen keine direkt-vergleichenden Daten vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht umgesetzt, da eine Betrachtung der relevanten Subpopulation auf Basis der verfügbaren Publikationen nicht möglich ist.

Sofern ein Patient nacheinander mit mehreren krankheitsmodifizierenden Therapien (IFN-beta und Glatirameracetat) behandelt wurde, wurden die einzelnen Behandlungsepisoden addiert, und der Patient wurde entsprechend der Gesamtvorbehandlungsdauer in die jeweilige

Subpopulation eingeordnet. Dies erfolgte in Übereinstimmung mit den Informationen aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 4. Dezember 2013, wonach die „angemessene Therapiedauer der Vorbehandlung gemeinsam über alle erhaltenen Arzneimitteltherapien (kumulativ) auszuwerten“ sei (34). Ausschlaggebend für die zweckmäßige Vergleichstherapie war die letzte Behandlung vor Studienbeginn.

Endpunkte:

Die Bewertung erfolgte bezüglich folgender im Anwendungsgebiet patientenrelevanter Endpunkte:

1. Mortalität

- Todesfälle insgesamt

2. Morbidität

- Krankheitsschübe
- Behinderungsprogression (EDSS)
- Schweregrad der Behinderung (MSFC)
- Fatigue (U-FIS)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)
- Unerwünschte Ereignisse

3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D
- PRIMUS-QoL

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung sollte Evidenz der Stufen 1a (Meta-Analysen) oder Ib (RCT) herangezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der

Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Studien wurden nach folgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit RRMS gemäß Zulassung, insbesondere solche, die zur folgenden Subpopulationen zugehören: Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Population, insbesondere Patienten unter 18 Jahre • Subpopulation nicht zu identifizieren oder andere Subpopulation
Intervention	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich	Andere Intervention
Vergleichstherapie	Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt, SUE gesamt, Abbruch wegen UE, relevante UE) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Ausschließlich andere als die genannten patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT (Evidenzstufe Ib), systematische Übersichtsarbeiten aus RCT (Evidenzstufe Ia)	Andere als die genannten Studientypen

Merkmal	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studiendauer	12 Monate und länger	Kürzer als 12 Monate
Publikationstyp	Studienbericht oder Vollpublikation (Letztere sollten den CONSORT-Kriterien genügen, um eine Einschätzung der Qualität der Studie und der Ergebnisse zu ermöglichen)	<ul style="list-style-type: none"> • Andere als die genannten Publikationstypen • Doppelpublikationen ohne wesentliche Zusatzinformationen

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde für RCT mit Fingolimod durchgeführt, um relevante Studien für den Vergleich von Fingolimod gegen die festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren. Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Die Cochrane Database of Systematic Reviews wurde ab 2005 durchsucht, das entspricht aufgrund der regelmäßigen Aktualisierung der vorhandenen Reviews einer vollständigen Suche. Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich 16. Oktober 2015 vollständig durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde in [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt. Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche erfasste abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien. Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und 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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die

vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltexts auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

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-D):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet, etwaige Abweichungen hiervon wurden begründet. Ansonsten wurden endpunktspezifische Aspekte, wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, berücksichtigt. Wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „hoch“ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen ab.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht oder relevanten Publikationen zu den eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung nach CONSORT findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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

Patientencharakteristika:

Die im Folgenden beschriebenen Studienergebnisse wurden bei erwachsenen Patienten mit RRMS erhoben. Zur Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, werden die Ergebnisse dargestellt.

Die Subpopulation B1 wird durch folgende Patientenmerkmale zu Studienbeginn charakterisiert und im Dossier beschrieben, sofern diese Informationen vorlagen:

- Alter
- Geschlecht
- Erkrankungsdauer (Zeit zwischen ersten Symptomen und Studienbeginn)
- Schweregrad der Erkrankung (EDSS-Wert bei Studienbeginn)
- Anzahl der Krankheitsschübe im Zeitraum ein und zwei Jahre vor Studienbeginn
- Anzahl der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen im MRT
- Anzahl der Patienten ohne Vorbehandlung

Patientenrelevante Endpunkte:

Patientenrelevant ist, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (37). Im Speziellen sind Mortalität, Morbidität (inklusive der unerwünschten Ereignisse) und gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevante Zielgrößen.

Alle in der vorliegenden Bewertung betrachteten Endpunkte stellen im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA definierten patientenrelevanten Endpunkt. Dieser bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant.

Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)

- Krankheitsschübe, Progression der Behinderung, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens: Eine Verminderung der Zahl der Krankheitsschübe, Verzögerung der Progression der Behinderung, die Milderung des Schweregrads der Behinderung und krankheitsbedingter Symptome wie der Fatigue sowie eine Verringerung von Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens sind für Patienten mit RRMS unmittelbar relevant. Die Rate an Krankheitsschüben und die Veränderung der Progression der Behinderung sind international akzeptierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet und werden auch bei der Zulassung neuer krankheitsmodifizierender Therapeutika als Parameter des Wirksamkeitsnachweises gefordert (38).
- Unerwünschte Ereignisse: Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (37). Die Inzidenz von UE, SUE, UE, die zum Behandlungs- oder Studienabbruch führten, und von relevanten UE bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention und der Vergleichstherapie ab und sind somit patientenrelevant. Als relevante UE nach Risikomanagementplan sind definiert: Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen, Infektionen, Hypertonie, Lebererkrankungen, Lymphopenie, Leukopenie, Makulaödem, Malignitäten, QT-Intervallverlängerung, grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Einstichstelle, Posteriores Reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), Reproduktionstoxizität, Bronchokonstriktion, Varicella-Zoster-Virus-Infektion.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt (37). Sie wird mittels Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und dessen Auswirkungen auf ihre Lebensqualität bewerten. Hier wurden die Ergebnisse folgender Fragebögen aufgenommen:

- EQ-5D: krankheitsübergreifende, gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- PRIMUS-QoL: krankheitsspezifische Lebensqualität bei Patienten mit MS.

Details zur Operationalisierung der Endpunkte und zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials sind den entsprechenden Abschnitten zu entnehmen.

Analysen auf Studienebene:

Die Analysen aus der **TRANSFORMS**-Studie zur Supopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, beschränken sich auf eine post-hoc definierte Subpopulation. Dabei ist zu berücksichtigen, dass dies zu Limitationen beim Nachweis von Behandlungseffekten führen kann.

Für die Analyse der Endpunkte wurden folgende Populationen herangezogen (die jeweils verwendete Analysepopulation ist in den Ergebnistabellen zu jedem Endpunkt spezifiziert):

ITT Die Intention-To-Treat-Population (ITT) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren. Alle Analysen zu Endpunkten der Wirksamkeit basieren auf dem ITT-Prinzip.

SAF Das Safety-Set (SAF) beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie randomisiert worden waren oder nicht. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, deren Behandlung sie erhalten haben. Alle Analysen zu Endpunkten der Sicherheit basieren auf dem SAF.

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen wurden, soweit möglich, für die ITT-Population durchgeführt. Ergebnisse wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden 95%-KI und p-Werte zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Obwohl sich durch die Vielzahl an post-hoc durchgeführten statistischen Tests ein multiples Testproblem ergibt, wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Für kontinuierliche Variablen wurden die Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall basierend auf einem ANCOVA-Modell berechnet und der p-Wert zum Test auf einen Unterschied zur Beschreibung der Signifikanz angegeben. Für kategoriale Variablen wurden zur Beschreibung des Auftretens eines Ereignisses das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) als Risikoschätzer angegeben. Das OR inkl. 95%-KI und p-Wert wurde dabei basierend auf logistischen Regressionsmodellen berechnet, für das RR und die RD ergeben sich Intervallschätzer und p-Wert basierend auf der Approximation durch die Normalverteilung. Für die Analyse von Ereigniszeiten wurden der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignis und die basierend auf einem Cox-Regressionsmodell berechnete Hazard Ratio (HR) inkl. 95%-KI und p-Wert angegeben. Zudem wurde die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet. Der Vergleich von (jährlichen) Raten erfolgte über Rate Ratios, die inkl. 95%-KI und p-Wert basierend auf der Negativ-Binomialregression geschätzt wurden. In alle Modelle wurden neben dem Faktor „Behandlungsarm“ keine Kovariaten aufgenommen.

Sofern nicht anders angegeben, entstammen alle dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur **TRANSFORMS**-Studie (siehe Modul 5).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Für die Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, waren keine Meta-Analysen erforderlich, da nur ein relevanter RCT identifiziert wurde (**TRANSFORMS**-Studie), in dem Fingolimod gegen IFN-beta 1a i.m. geprüft wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der **TRANSFORMS**-Studie wurden Sensitivitätsanalysen bei der Auswertung durchgeführt und im Studienbericht aufgeführt (39). Innerhalb der Studie **TRANSFORMS** wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Die aggregierte jährliche Schubrate und die nach drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression wurden sowohl basierend auf der ITT-Population als auch basierend auf der Per-Protocol-Population bestimmt. Die Ergebnisse waren konsistent.

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, wurden in diesem Kontext auch keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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.

Im Prüfplan der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen **TRANSFORMS**-Studie waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Da somit alle Subgruppenanalysen post-hoc durchgeführt wurden, sind deren Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren.

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

- Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn $\leq 3,5$ oder $> 3,5$)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion ohne Schub (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer T2-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne T2-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens einer T2-Läsion ohne Schub (ja/nein)
- Region
- Land

Der Trennpunkt für die Alterskategorien wurde analog zu den Subgruppenanalysen im Studienbericht gewählt und entspricht dem medianen Alter der Studienpopulation. Der Trennpunkt für die Krankheitsschwere ist darin begründet, dass oberhalb eines EDSS von 3,5 eine Einschränkung der Gehfähigkeit vorliegt. Werte bis einschließlich 3,5 bedeuten noch keine Einschränkung der Gehfähigkeit (40). Dieser Trennpunkt unterscheidet sich von den im Studienbericht dargestellten Trennpunkten, die aber ebenfalls post-hoc definiert waren.

Die Subgruppenanalysen zum Vorhandensein klinischer Befunde bzw. bildgebender Diagnostik erfolgten auf Vorschlag des G-BA. Da laut G-BA nicht sichergestellt ist, dass für die Feststellung einer hochaktiven RRMS allein das Vorhandensein einer Gd-anreichernden Läsion hinreichend ist, soll eine Subgruppenanalyse nach vorangegangener Diagnostik erwogen werden (1). Aus den Daten der **TRANSFORMS-Studie** lassen sich bezüglich der T2-Läsionen nur Informationen zur absoluten Anzahl zu Studienbeginn gewinnen. Ein Neuauftreten oder eine Vergrößerung der T2-Läsionen vor Studienbeginn war nicht ermittelbar, da ein vorhergehendes Referenz-MRT fehlt. Für die Subgruppenanalysen wurde daher auf die absolute Anzahl der T2-Läsionen zurückgegriffen.

Es waren Subgruppenanalysen nach den Kriterien „Vorhandensein mindestens einer Gd-anreichernde T1-Läsion ohne Schub“ bzw. „Vorhandensein mindestens einer T2-Läsion ohne Schub“ geplant. Das Vorhandensein eines Schubs im vergangenen Jahr oder zweier Schübe in den vergangenen zwei Jahren war als Einschlusskriterium für die **TRANSFORMS-Studie** definiert. In der hier relevanten Subpopulation der **TRANSFORMS-Studie** erfüllten je zwei Patienten das Kriterium „Vorhandensein mindestens einer Gd-anreichernde T1-Läsion ohne Schub“ bzw. „Vorhandensein mindestens einer T2-Läsion ohne Schub“. Diese hatten entsprechend der Einschlusskriterien der Studie zwar Schübe, aber im vorletzten Jahr vor Studienbeginn und damit außerhalb des betrachteten Zeitraums der Vortherapie. Lediglich zwei Patienten fielen also in die Gruppe der Patienten, die das Kriterium erfüllen („ja“), beide Patienten gehören jedoch zur IFN-beta-Gruppe. Eine Berechnung von Schätzern zum Behandlungseffekt von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. ist daher nicht möglich, folglich auch die Berechnung von Interaktionstests nicht. Gleiches gilt auch für die Subgruppenauswertung nach der Kategorie „Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne T2-Läsion“. Kein Patient der relevanten Subpopulation erfüllte dieses Kriterium. Die Ergebnisse entsprechen damit den Auswertungen der gesamten Population B1. Interaktionstests sind folglich nicht möglich. Die Subgruppenanalysen werden daher im Modul 4 nicht dargestellt, die zugehörigen Tabellen B1-9-1 bis B1-9-13, B1-11-1 bis B1-11-13 und B1-12-1 bis B1-12-13 können aber im Tabellenband zu den Zusatzauswertungen im Modul 5 eingesehen werden (41).

Die für das Dossier angefertigten Subgruppenanalysen wurden, soweit möglich, für die ITT-Population durchgeführt. Für kategorielle Variablen wurde(n) die bzw. der Risikoschätzer (OR/RR/RD, HR, Rate Ratio) und ein dazugehöriges 95%-KI sowie der dazugehörige p-Wert angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

Mögliche Effektmifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm „Behandlung*Subgruppenvariable“ erweitert. Ein p-Wert von $< 0,2$ zeigt einen Hinweis auf Interaktion an, ein p-Wert $< 0,05$ einen Beleg.

Aufgrund der kleinen Fall- und Ereigniszahlen kam es in einigen Fällen zu Konvergenzproblemen in den verwendeten Modellen. In diesen Fällen sind Interaktionstests und Effektschätzer daher nicht ermittelbar.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

⁷ 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.

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

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

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, 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 untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genau 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.*

Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurden für die Subpopulation B1 keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Für die Subpopulation B2 lagen keine direkt-vergleichenden Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Von der Umsetzung eines indirekten Vergleichs wurde abgesehen, da aus den verfügbaren Publikationen keine Daten zur relevanten Subpopulation extrahiert werden konnten.

¹² 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer 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 ^a (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
CFTY720D1201	ja (für Japan)	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg Placebo
CFTY720D1201E1	ja (für Japan)	ja	abgeschlossen	bis Marktein- führung	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg
CFTY720D2201	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg Placebo
CFTY720D2201E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Marktein- führung	Fingolimod 1,25 mg Fingolimod 5 mg ^b
CFTY720D2301	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg Placebo
CFTY720D2301E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Marktein- führung	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg
CFTY720D2302	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg IFN-beta 1a i.m.
CFTY720D2302E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Marktein- führung	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg
CFTY720D2309	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg ^b Placebo
CFTY720D2309E1	ja	ja	abgeschlossen	bis Marktein- führung	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 1,25 mg ^b
CFTY720D2311	nein	ja	laufend	24 Monate	Fingolimod 0,5 mg Fingolimod 0,25 mg IFN-beta 1a i.m.
CFTY720D2312	nein	ja	laufend	12 Monate	Fingolimod 0,25 mg Fingolimod 0,5 mg Glatirameracetat 20 mg
CFTY720D2320	nein	ja	abgeschlossen	3 Monate	Fingolimod 0,5 mg Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie ^a (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
CFTY720D2324	nein	ja	abgebrochen	24 Wochen	verschiedene Auswasch-Regime bei Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod
CFTY720DDE07	nein	ja	abgeschlossen	180 Tage	Fingolimod 0,5 mg mit sportlicher Aktivität Fingolimod 0,5 mg ohne sportliche Aktivität
CFTY720DIT01	nein	ja	abgeschlossen ^c	18 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1b s.c.
CFTY720DIT02	nein	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a IFN-beta 1b Glatirameracetat
CFTY720DRU01	nein	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg IFN-beta 1a Glatirameracetat
CFTY720DUS01	nein	ja	abgeschlossen	6 Monate	Fingolimod 0,5 mg „Standard-of-Care“- DMT
CFTY720DUS09	nein	ja	abgeschlossen ^c	12 Monate	Fingolimod 0,5 mg DMT (Betaseron, Extavia, Rebif, Avonex, Copaxone)
CFTY720DUS26T	nein	nein	laufend	12 Wochen	Fingolimod 0,5 mg mit Cognitive Remediation Fingolimod 0,5 mg ohne Cognitive Remediation
<p>a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.</p> <p>b: Im Lauf der Studie wurden ab Mai 2005 zunächst alle Patienten auf Fingolimod 1,25 mg und schließlich von November 2009 an alle Patienten auf Fingolimod 0,5 mg umgestellt.</p> <p>c: Die Studie wird derzeit ausgewertet. Ergebnisse sind noch nicht verfügbar.</p>					

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

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 30. September 2015 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
CFTY720D1201	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D1201E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2201	Andere Intervention (untersucht nicht die zugelassene Dosierung)
CFTY720D2201E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2301	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2301E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2302	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2302E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2309	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2309E1	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2311	Andere Population (Kinder mit MS)
CFTY720D2312	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CFTY720D2320	Andere Vergleichstherapie
CFTY720D2324	Andere Vergleichstherapie
CFTY720DDE07	Andere Vergleichstherapie
CFTY720DIT01	Keine Ergebnisse
CFTY720DIT02	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DRU01	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DUS01	Studiendauer kürzer als 12 Monate
CFTY720DUS09	Keine Ergebnisse
CFTY720DUS26T	Laufende Studie ohne Ergebnisse

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer

verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

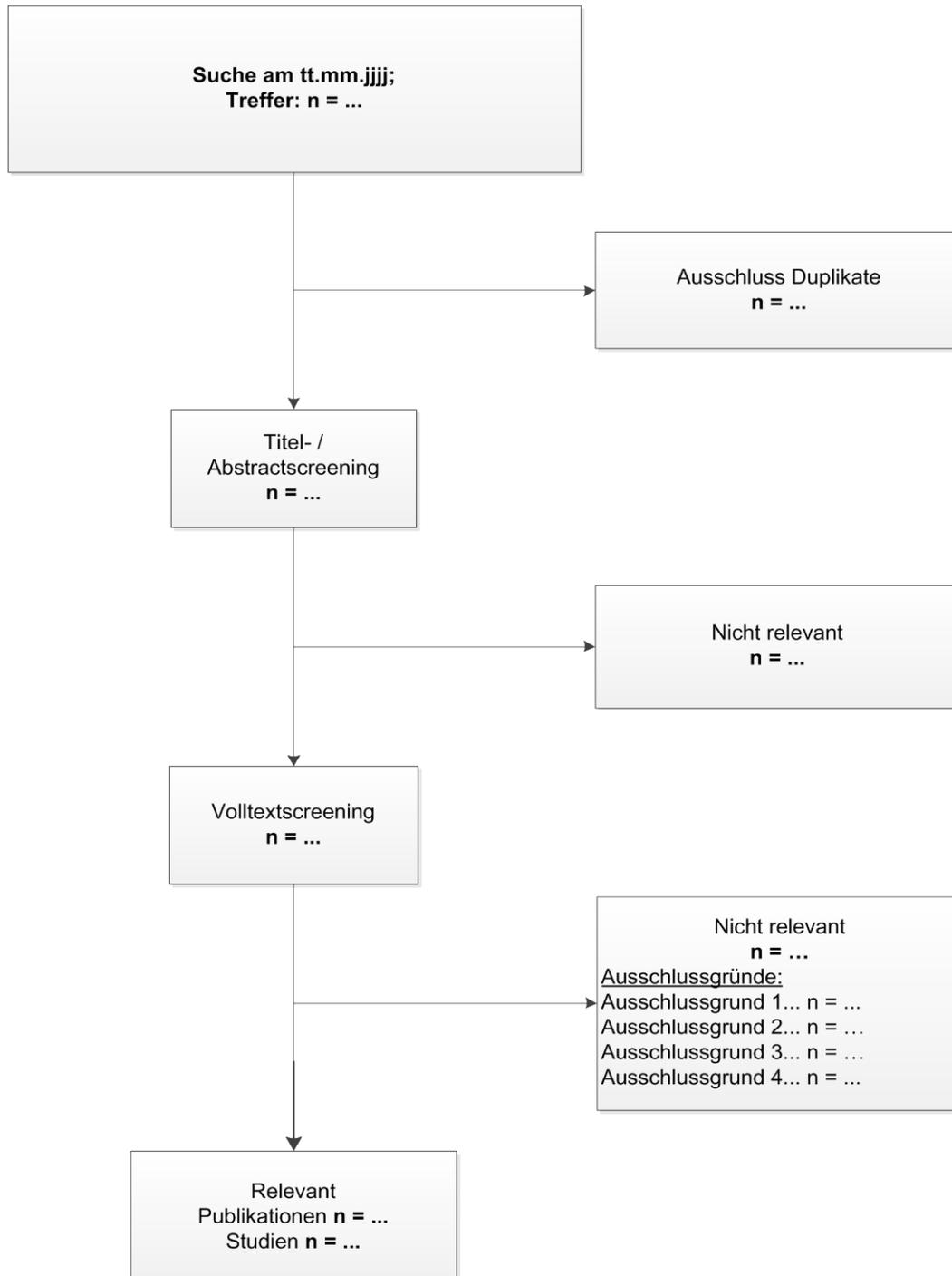


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

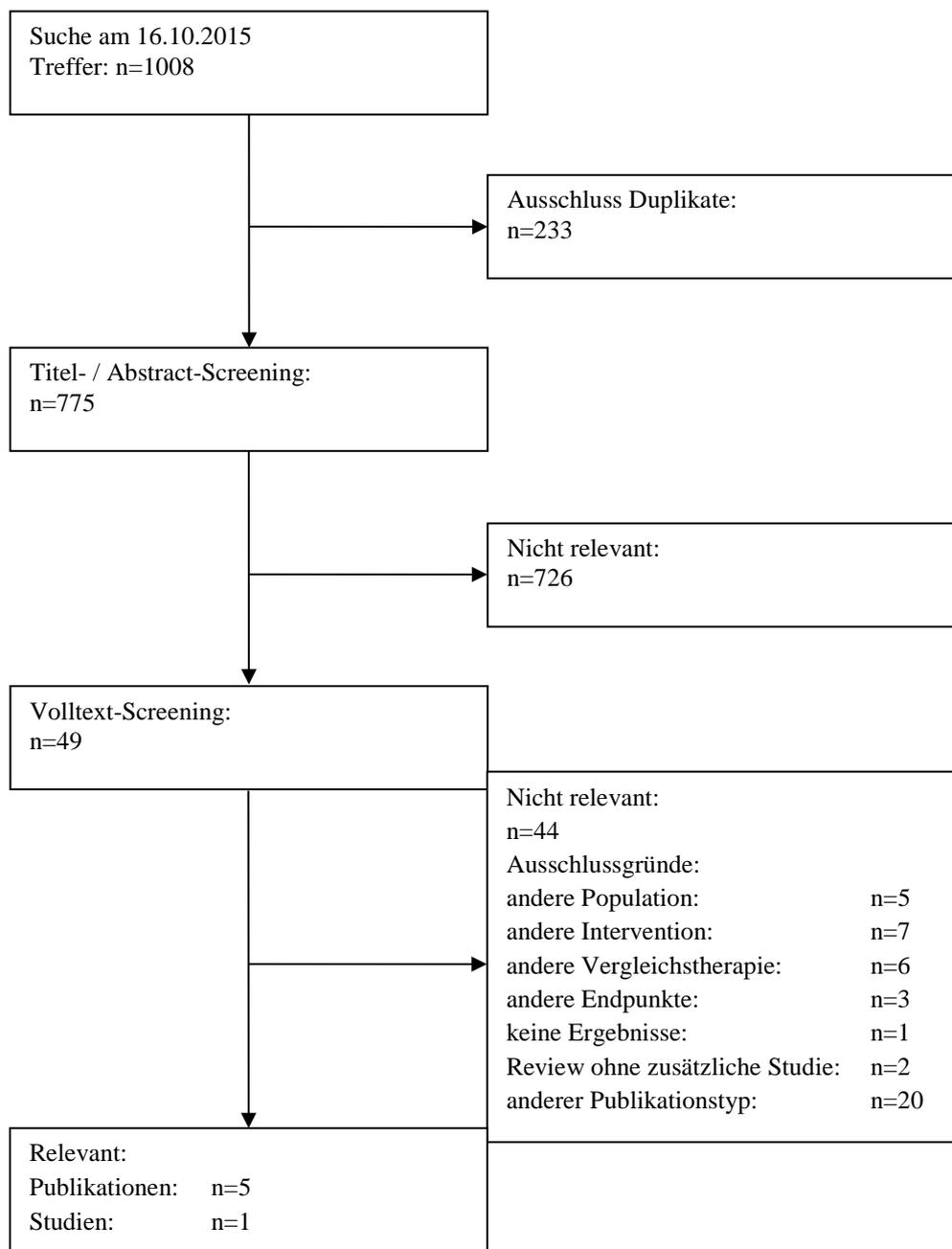


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fingolimod)

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. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	Clinicaltrials: [NCT00340834] (42) ICTRP: [NCT00340834] (43) [EUCTR2006-000704-17] (44) EUCTR: [2006-000704-17] (45) Pharmnet: [2006-000704-17] (46)	ja	ja	abgeschlossen
CFTY720D2312	Clinicaltrials: [NCT01633112] (47) ICTRP: [NCT01633112] (48)	ja	nein	laufend
CFTY720DIT01	Clinicaltrials: [NCT01333501] (49) ICTRP: [EUCTR2010-023023-19-IT] (50) EUCTR: [2010-023023-19] (51) Pharmnet: [2010-023023-19] (52)	ja	nein	abgeschlossen
CFTY720DUS09	Clinicaltrials: [NCT01623596] (53) ICTRP: [NCT01623596] (54)	ja	nein	abgeschlossen

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

Bei den Studien CFTY720D2312 und CFTY720DIT01 handelt es sich um laufende Studien ohne Ergebnisse. Die Studien CFTY720DUS09 und CFTY720DIT01 wurden erst im Juli bzw. September 2015 abgeschlossen. Die Daten werden derzeit noch ausgewertet. Für die weitere Betrachtung steht daher nur die Studie **TRANSFORMS** zur Verfügung.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Studienstatus zum 15. Oktober 2015 ab.

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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	ja	ja	nein	ja (39)	ja Clinicaltrials [NCT00340834] (42) ICTRP: [NCT00340834] (43) [EUCTR2006-000704-17] (44) EUCTR: [2006-000704-17] (45) Pharmnet: [2006-000704-17] (46)	ja ^d [Cohen et al., 2010 Cohen et al., 2013; Khatri et al., 2011 und 2014 ; Agius et al., 2014; Kappos et al., 2014; DiMarco et al., 2014 ; Meng et al., 2014; Martinez et al., 2014 ; Radue et al., 2015] (55-64)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Die Liste enthält Publikationen, die nicht in der bibliografischen Studie als relevant gekennzeichnet wurden (z. B. Auswertungen nur der Fingolimod-Arme ohne aktiven Komparator; nicht relevante Endpunkte).

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CFTY720D2302 (**TRANSFORMS**) wird im Folgenden als **TRANSFORMS**-Studie bezeichnet.

Die **TRANSFORMS**-Studie erlaubt einen direkten Vergleich zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. in der post-hoc definierten relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben.

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-E zu hinterlegen.

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

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
TRANS-FORMS	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, double-dummy	Erwachsene mit RRMS ^a 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg, 1x täglich (n = 426); davon relevante Patienten: 0 Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich (n = 431); davon relevante Patienten: IFN-beta <1 Jahr n = 59 IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich (n = 435); davon relevante Patienten: IFN-beta < 1 Jahr n = 61	Screening: 1 Monat Behandlung: 12 Monate	Weltweit in 18 Ländern 5/2006 – 11/2008	<u>primär:</u> Krankheitsschübe <u>sekundär:</u> Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung (MSFC), Fatigue (U-FIS), Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS-QoL), unerwünschte Ereignisse
a: Die Studienpopulationen umfassen die gemäß Zulassung relevante Patientenpopulation. Zur Definition der Subpopulationen siehe Abschnitt 4.2.1.						

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3^a
TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich orale Gabe	IFN-beta 1a 30 µg i.m., 1x wöchentlich	Fingolimod 1,25 mg, 1x täglich orale Gabe
	+	+	+
	Placebo i.m., 1x wöchentlich	Placebo, 1x täglich	Placebo i.m., 1x wöchentlich
a: Die Ergebnisse der Gruppe 3 (Fingolimod 1,25 mg, 1x täglich, orale Gabe) werden nicht weiter dargestellt, da die untersuchte Dosierung nicht zur Zulassung eingereicht wurde.			

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

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

Population Behandlungsgruppe	N	Alter (Jahre) MW ± SD	Ge- schlecht w/m (%)	Dauer Erkrankung ^a (Jahre) MW ± SD	EDSS MW ± SD	Krankheits- schübe in den letzten 2 Jahren MW ± SD	Krankheits- schübe im letzten Jahr MW ± SD	Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen n/N (%)	Patienten ohne Vorbe- handlung n (%)
TRANSFORMS									
Studienpopulation (ITT)									
Gesamt	860	36,3 ± 8,55	66,6/33,4	7,4 ± 6,27	2,2 ± 1,29	2,3 ± 1,78	1,5 ± 1,01	556/852 (65,3)	379 (44,1)
Fingolimod 0,5 mg	429	36,8 ± 8,80	65,5/34,5	7,5 ± 6,20	2,2 ± 1,33	2,3 ± 2,20	1,5 ± 1,20	288/427 (67,4)	192 (44,8)
IFN-beta 1a i.m. 30 µg	431	35,9 ± 8,27	67,7/32,3	7,4 ± 6,33	2,2 ± 1,26	2,3 ± 1,22	1,5 ± 0,79	268/425 (63,1)	187 (43,4)
RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT (< 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben									
Gesamt	120	36,6 ± 9,37	66,7/33,3	7,3 ± 6,24	2,5 ± 1,33	2,3 ± 1,20	1,5 ± 0,71	71/119 (59,7)	0 (0,0)
Fingolimod 0,5 mg	59	36,7 ± 9,74	67,8/32,2	7,2 ± 6,00	2,6 ± 1,46	2,2 ± 1,30	1,5 ± 0,70	39/59 (66,1)	0 (0,0)
IFN-beta 1a i.m. 30 µg	61	36,6 ± 9,08	65,6/34,4	7,4 ± 6,50	2,5 ± 1,19	2,3 ± 1,11	1,5 ± 0,72	32/60 (53,3)	0 (0,0)
m/w: männlich/weiblich; MW: Mittelwert. n: Anzahl Patienten; N: Gesamtanzahl Patienten (ITT). SD: Standardabweichung. a: Dauer der Erkrankung: Zeit zwischen ersten Symptomen und Studienbeginn. Quellen: Zusatzanalysen Tabellen 1-1 und B1-1-1.									

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Studie **TRANSFORMS** ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design (39). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer RRMS. Die Diagnose der MS erfolgte über die 2005 revidierten McDonald-Kriterien (65). Die Patienten sollten in den vorangegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe erfahren haben oder mindestens einen Schub im vergangenen Jahr, der EDSS zu Studienbeginn sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vorbehandlung wurde nicht vorgenommen. Die Behandlungsdauer betrug zwölf Monate. Die Studie bestand aus drei Behandlungsarmen. In zwei Behandlungsarmen erhielten die Patienten 1x täglich eine Kapsel mit Fingolimod, jeweils 1,25 mg oder 0,5 mg zur oralen Einnahme. Im dritten Behandlungsarm erhielten die Patienten 1x pro Woche eine Injektion mit 30 µg IFN-beta 1a i.m. Alle Behandlungsgruppen erhielten dazu ein Placebo der jeweils anderen Intervention (sogenanntes Double-Dummy-Design).

Fingolimod ist in den Ländern der EU nur in der Dosierung von 0,5 mg zugelassen. Daher ist der Behandlungsarm mit 1,25 mg für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht erwähnt. Mit „Gesamtpopulation“ und „relevanter Subpopulation“ sind nachfolgend deshalb stets nur die beiden relevanten Behandlungsarme gemeint (Fingolimod 0,5 mg, 1x täglich; IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich). In die beiden relevanten Behandlungsarme wurden insgesamt 866 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (435 Patienten im Fingolimod-Arm mit 0,5 mg 1x täglich sowie 431 Patienten im Arm IFN-beta 1a i.m. 30 µg, 1x wöchentlich). In der ITT-Population wurden 429 Patienten im Fingolimod-Arm sowie 431 Patienten im Arm IFN-beta 1a i.m. ausgewertet.

Die relevante Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, stellt rund 14 % der Gesamtpopulation dar. In dieser Subpopulation erhielten 59 Patienten Fingolimod und 61 Patienten IFN-beta 1a i.m.

Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression (EDSS), Schweregrad der Behinderung (MSFC), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

In der Studienpopulation waren sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn sehr ähnlich. Die Subpopulation ist der Studienpopulation hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn weitgehend ähnlich, obwohl sie post hoc aus der Studienpopulation gebildet wurden und die Randomisierung der Studienpopulation nicht stratifiziert nach ausgewählten Patientenmerkmalen erfolgte. In der

Subpopulation sind sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale ebenfalls weitgehend ähnlich.

Die Studienpopulation ist in ihren demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose (29) und in der Vorbehandlung strukturgleich zur RRMS-Population in Deutschland (66, 67). Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt als niedrig bewertet, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler bzw. Endpunkterheber verblindet waren und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive-Voice-Response-System (IVRS). Die Studie wurde nicht nur doppelblind, sondern auch im Double-Dummy-Design durchgeführt. Das heißt, neben dem jeweiligen bei der Randomisierung zugewiesenen Verum erhielten die Patienten zusätzlich noch ein passendes Placebo der alternativen Intervention. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist für Subgruppenanalysen nicht auszuschließen, da die Subgruppen nicht a priori im Prüfplan und im statistischen Analyseplan definiert wurden. Die Subgruppenanalysen erfolgten gemäß der Vordefinitionen der Verfahrensordnung des G-BA sowie auf Anregung des G-BA aus dem Beratungsgespräch. Es kann aufgrund der anderen bereits genannten Faktoren jedoch mit

großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch die auf Studienebene wirkenden Faktoren relevant verzerrt sind.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie TRANSFORMS					
Endpunkte zu Mortalität					
Todesfälle					
ja					
Endpunkte zu Morbidität					
Krankheits- schübe	Progression der Behinderung (EDSS)	Schweregrad der Behinderung (MFSC)	Fatigue (U-FIS)	Aktivitäten des tägl. Lebens (PRIMUS- Activities)	Unerwünschte Ereignisse
ja	ja	ja	ja	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EQ-5D	PRIMUS-QoL				
ja	ja				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts *Gesamtmortalität (Todesfälle)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORM S	<p>Gesamtmortalität (Todesfälle)</p> <p>Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Studienbericht sind folgende Ereignisse analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Todesfällen zu Monat 12.

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse und Todesfälle waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen (37).

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 4-16: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtmortalität (Todesfälle)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbe-handlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR [95%-KI] ^a p-Wert	RR [95%-KI] ^a p-Wert	RD [95%-KI] ^a p-Wert
Mortalität					
Todesfälle – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	0,0 [n. e.]
n. e. = nicht ermittelbar. a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. Quelle: Zusatzauswertungen Tabelle B1-1-2.					

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, traten weder unter Fingolimod noch unter IFN-beta 1a i.m. Todesfälle auf.

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

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Krankheitsschübe – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts *Krankheitsschübe*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	<p>Ein Krankheitsschub war im Prüfplan definiert als neue neurologische Symptome oder Verschlechterung von zuvor stabilen oder sich verbessernden vorbestehenden Symptomen, die mindestens 30 Tage nach einem vorhergehenden demyelinisierenden Ereignis auftraten. Die Symptome mussten für mindestens 24 Stunden andauern und ohne Fieber (< 37,5°C) oder eine Infektion aufgetreten sein.</p> <p>Ein bestätigter Krankheitsschub lag vor, wenn ein wie oben definierter Krankheitsschub durch den unabhängigen Neurologen bestätigt wurde. Dies sollte binnen sieben Tagen nach Einsetzen der Symptome geschehen. Ein Krankheitsschub galt als bestätigt, wenn er mit einem Anstieg um 0,5 Punkte auf der EDSS oder einem Anstieg um 1 Punkt auf zwei verschiedenen „Funktionellen Systemen“ (FS) der EDSS oder einem Anstieg um 2 Punkte auf einem FS (ausschließlich Darm/Blase oder zerebrales FS) einherging.</p> <p>Das Auftreten von Symptomen eines Krankheitsschubs wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten Symptome auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet werden. Alle Krankheitsschübe – gleich ob bestätigt oder unbestätigt – wurden im CRF dokumentiert.</p> <p>Berichtet werden folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (ARR) als Rate Ratio basierend auf einem Negativ-Binomialregressionmodell. Die Responder-Variable ist dabei die patientenindividuelle Anzahl der bestätigten Schübe. Die Zeit, die ein Patient in der Studie war (logarithmierte Zeit in Jahren) wird als Offset-Variable modelliert, um die patientenindividuelle Studiendauer zu berücksichtigen und eine Schätzung der ARR zu erhalten. • Risiko für einen bestätigten Schub aus einer Kaplan-Meier-Schätzung (Hazard Ratio basierend auf Cox-Regression), inklusive Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne bestätigten Krankheitsschub zu Monat 12. • Anzahl der Krankheitsschübe mit Häufigkeitsverteilung nach Schweregrad („leicht“, „mittelschwer“, „schwer“), Häufigkeit steroidbehandelter Krankheitsschübe und Häufigkeit von Krankheitsschüben, die zur Hospitalisierung führten.

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt (*bestätigte*) *Krankheitsschübe* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt (*bestätigte*) *Krankheitsschübe* als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und unabhängiger Neurologe) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für einen Krankheitsschub waren a priori im Prüfplan definiert. Die Herleitung der jährlichen Schubrate (ARR) aus den dokumentierten (bestätigten) Krankheitsschüben war ebenfalls a priori im Prüfplan definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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.

Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe				
n	59	61		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,28 [0,16; 0,48]	0,60 [0,39; 0,93]	0,46 [0,23; 0,92]	0,030
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-3.				

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe unter Fingolimod statistisch signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m. (Tabelle 4-19).

Risiko für einen bestätigten Schub

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe (Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	HR [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe				
n	59	61		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE)in %	77,71 (5,45)	65,44 (6,29)	0,60 [0,30; 1,21]	0,152
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-4.				

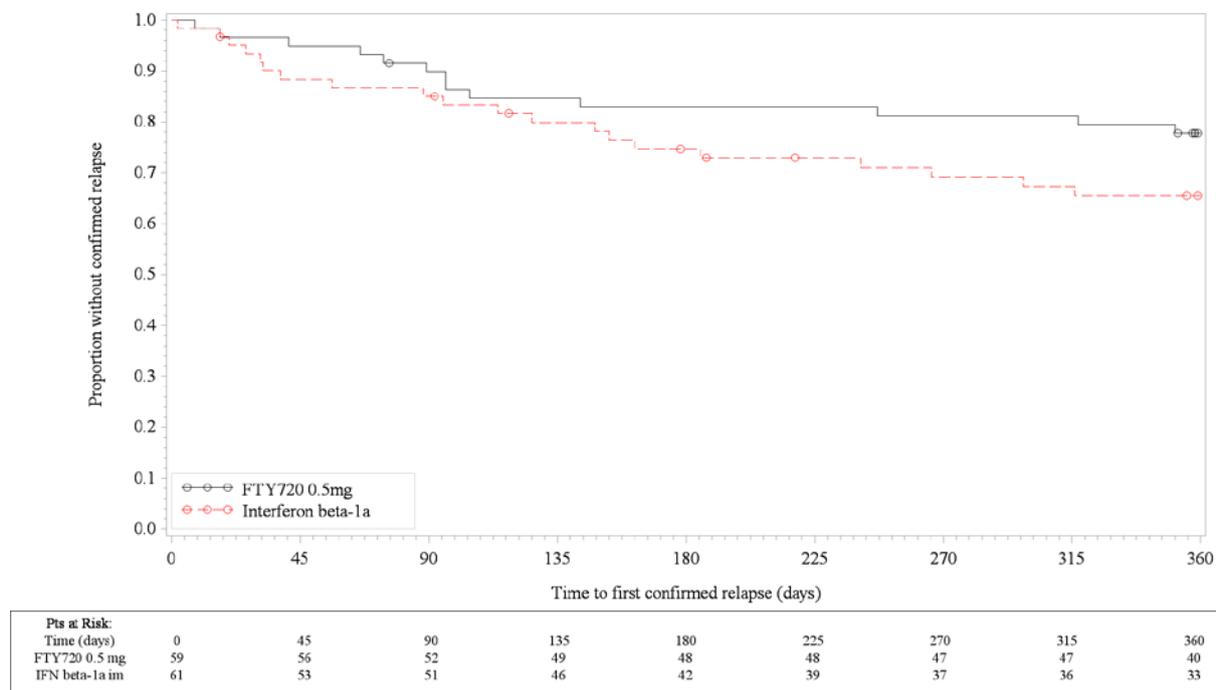


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, war das Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub in den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-20).

Merkmale der Krankheitsschübe

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt *Merkmale der Krankheitsschübe* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	p-Wert^a
Krankheitsschübe			
Anzahl der Krankheitsschübe	16	35	
Schweregrad – n (%) ^b			0,101
Leicht	6 (37,5)	4 (11,4)	
Mittelschwer	6 (37,5)	21 (60,0)	
Schwer	4 (25,0)	10 (28,6)	
Steroidgebrauch – n (%) ^b	11 (68,8)	30 (85,7)	0,253
Hospitalisierungen – n (%) ^b	1 (6,3)	9 (25,7)	0,142
n = Anzahl der Ereignisse.			
a: Fishers exakter Test auf der Basis der Zahl der Krankheitsschübe.			
b: Prozentwerte auf Basis der Anzahl der Schübe.			
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-5.			

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht hinsichtlich des Schweregrads der aufgetretenen Krankheitsschübe, des Einsatzes von Steroiden oder der Notwendigkeit einer Hospitalisierung aufgrund eines Krankheitsschubs (Tabelle 4-21). Da gegebenenfalls mehrere Schübe bei einem Patienten beobachtet wurden, besteht eine potenzielle Abhängigkeit in den Daten, die nicht ausreichend berücksichtigt werden kann. Die Daten werden daher nur ergänzend dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.3 Behinderungsprogression (EDSS) – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts *Behinderungsprogression* (EDSS)

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	<p>Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Punktwerts abgeleitet.</p> <p>Der EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (68, 69). Er umfasst: 1. eine Serie von Punktwerten in acht verschiedenen „Funktionellen Systemen“ (FS) und 2. EDSS-Stufen von 0 (normal) bis 10 (Tod aufgrund von MS). Funktionelle Systeme (FS) sind: Pyramidenbahn (z. B. Lähmungen), Kleinhirn (z. B. Ataxie, Tremor), Hirnstamm (z. B. Sprach-/Schluckstörungen), Sensorium (z. B. Verminderung des Berührungssinns), Blasen- und Mastdarmfunktionen (z. B. Harn- bzw. Stuhlinkontinenz), Sehfunktionen (z. B. eingeschränktes Gesichtsfeld, Skotom) und zerebrale Funktionen (z. B. Wesensveränderung, Demenz). Die Erhebung des EDSS erfolgte während der Screening-Visite, alle drei Monate während der Studie sowie bei einem Krankheitsschub.</p> <p>Die Progression der Behinderung war im Prüfplan definiert als Erhöhung des EDSS um 1 Punkt für Patienten mit einem EDSS von 0 bis 5,0 bei Studienbeginn oder um 0,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS von 5,5 Punkten. Eine bestätigte Progression der Behinderung („3-month-confirmed disability progression“) war im Prüfplan definiert als eine auch drei Monate nach der ersten Erhöhung fortdauernde Erhöhung des EDSS im Vergleich zu Studienbeginn. Jeder EDSS-Punktwert, der während der dreimonatigen Phase erhoben wurde, musste ebenfalls die Kriterien für eine Progression erfüllen.</p> <p>Im Dossier wird das Risiko für eine bestätigte Progression der Behinderung aus einer Kaplan-Meier-Schätzung, inkl. Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 basierend auf dem EDSS berichtet. Angegeben wird der Schätzer für die HR mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer Cox-Regressionsanalyse.</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Behinderungsprogression (EDSS)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

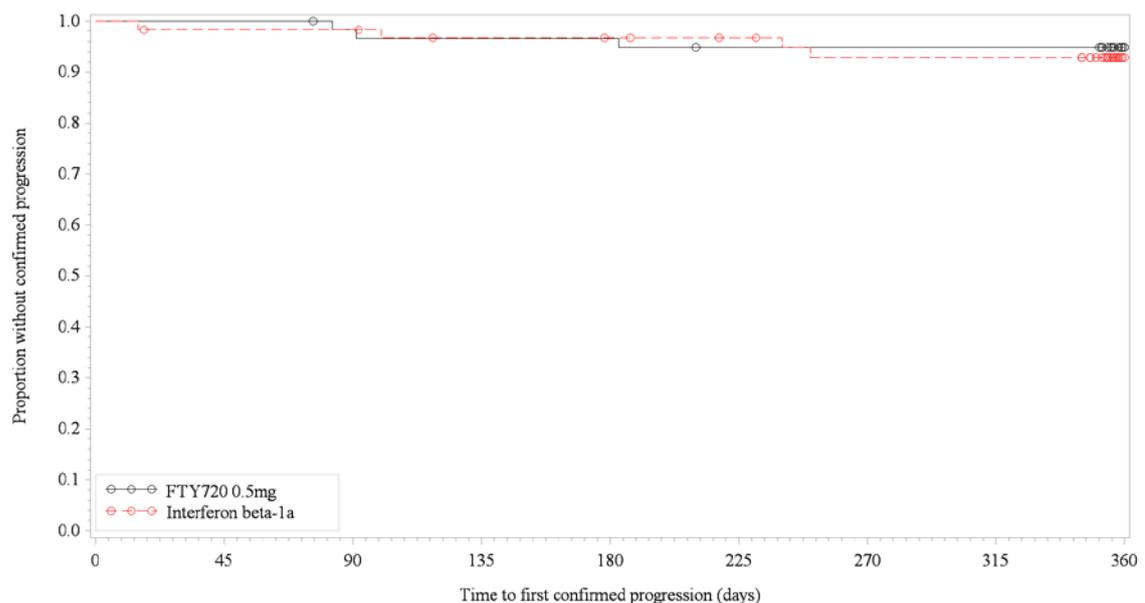
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Behinderungsprogression (EDSS)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und zentraler Neurologe) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für eine (bestätigte) Progression der Behinderung (EDSS) waren a priori im Prüfplan definiert. Die Herleitung der Ereigniszeiten aus den berichteten (bestätigten) Krankheitsschüben war ebenfalls a priori im Prüfplan definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt *Behinderungsprogression* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	HR [95%-KI]	p-Wert
EDSS				
n	59	61		
Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE)in %	94,83 (2,91)	92,95 (3,41)	0,75 [0,17; 3,35]	0,707
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-6.				



Pts at Risk:	0	45	90	135	180	225	270	315	360
Time (days)									
FTY720 0.5 mg	59	59	57	56	56	54	54	54	36
IFN beta-1a im	61	59	59	56	55	53	50	50	28

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Behinderungsprogression* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

In der Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, war der Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 unter Fingolimod nicht statistisch signifikant verschieden zu dem unter IFN-beta 1a i.m. (K-M-Schätzer). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die **TRANSFORMS**-Studie aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten weder in der gesamten Studienpopulation noch in der post-hoc definierten relevanten Subpopulation darauf ausgelegt war, Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu diesem Endpunkt statistisch nachweisen zu können (Tabelle 4-24).

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

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts *Schweregrad der Behinderung (MSFC)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	Der Schweregrad der Behinderung wurde zusätzlich anhand des MSFC erhoben. Der MSFC ist eine validierte neurologische Leistungsskala zur objektiven quantitativen Beurteilung des Schweregrads der Behinderungen bei MS-Patienten (70, 71). Die Leistung wird in drei klinischen Dimensionen gemessen: Armfunktion mittels „Nine-Hole Peg-Test“ (9-HPT, ein Stecktest, der mit dem rechten und dem linken Arm durchzuführen ist; gemessen wird die Zeit in Sekunden); Beinfunktion mittels „Timed 25-foot walking Distance“ (T25-FW, Zeit in Sekunden zur Bewältigung einer bestimmten Gehstrecke) sowie die Beurteilung der kognitiven Funktion mittels „Paced Auditory Serial Addition Test“ (PASAT-3). Der PASAT-3 wurde in der jeweiligen Landessprache implementiert. Beim 9-HPT und T25-FW zeigt eine Abnahme der Werte eine Verbesserung in der betreffenden Komponente an. Beim PASAT-3 bedeuten

Studie	Operationalisierung
	<p>zunehmende Werte eine Verbesserung.</p> <p>Die Ergebnisse des 9-HPT, T25-FW und PASAT-3 werden in Form des MSFC-z zusammengefasst, um die durchschnittliche Änderung in allen drei Tests abzubilden. Beim MSFC-z zeigen höhere Werte ebenfalls eine Verbesserung an.</p> <p>Während der Eingangsuntersuchung (Visite 1) wurden drei Übungssitzungen durchgeführt, bevor dann der Wert zu Studienbeginn an Visite 2 erhoben wurde. Der MSFC wurde danach zu Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 (Studienende) erhoben.</p> <p>Im Dossier wird die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Monat 12 für den MSFC-z und die Komponenten T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 (ANCOVA) dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und zentraler Neurologe) verblindet waren, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für den Schweregrad der Behinderung anhand der MSFC-Skala waren a priori im Prüfplan definiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt insgesamt unter 15 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 10 %. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist prinzipiell nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen.

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 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
MSFC				
MSFC-z				
n	54	50		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE) ^a	-0,10 (0,08)	-0,00 (0,07)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,03 (0,04)	-0,08 (0,04)	0,11 [-0,01; 0,22]	0,073
T25-FW				
n	54	50		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE) ^c	6,81 (0,66)	6,08 (0,40)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,17 (0,57)	-0,12 (0,60)	0,30 [-1,35; 1,94]	0,721
9-HPT				
n	54	50		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE) ^c	22,82 (0,79)	22,34 (0,77)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,25 (0,42)	0,89 (0,44)	-1,13 [-2,34; 0,07]	0,066
PASAT-3				
n	54	50		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	47,30 (1,44)	49,42 (1,43)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	1,17 (0,77)	-0,54 (0,80)	1,72 [-0,49; 3,92]	0,126
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: z-Score				
b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
c: Zeit in Sekunden.				
Quellen: Zusatzanalysen, Tabellen B1-1-7, B1-1-8, B1-1-9, B1-1-10.				

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, waren die mittleren Veränderungen im MSFC-z, T25-FW, 9-HPT und PASAT-3 zu Monat 12 unter Fingolimod nicht statistisch signifikant verschieden von den mittleren Veränderungen unter IFN-beta 1a i.m. (Tabelle 4-27).

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

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.5 Fatigue (U-FIS) - RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts *Fatigue (U-FIS)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	<p>Die Fatigue ist eines der häufig zitierten Symptome im Zusammenhang mit der Multiplen Sklerose. Die Bewertung der Fatigue erfolgt anhand des Fatigue Impact Scale (FIS) (72, 73). Dieser Fragebogen besteht aus insgesamt 40 Elementen zu drei Domänen des täglichen Lebens: Physische (10 Elemente), kognitive (10 Elemente) und psychosoziale Funktionen (20 Elemente). Die Beurteilung jedes Elements („Wie häufig hat folgende Aussage aufgrund Ihrer Erschöpfung während der letzten Woche auf Sie zugetroffen?“) erfolgt durch den Patienten, basierend auf einer fünfstufigen Skala („nie“, „selten“, „etwa die Hälfte der Zeit“, „häufig“, „die ganze Zeit über“). Für jede der drei Domänen kann eine Gesamtsumme gebildet werden, allerdings ist diese über alle Domänen hinweg aufgrund der Struktur des Fragebogens nicht zur eindimensionalen Beschreibung der Fatigue nutzbar. Daher wurde die Entwicklung des Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS) angestrebt (74).</p> <p>Die Entwicklung des U-FIS fand in mehreren Schritten statt. Da die Validierung des U-FIS beim Start der TRANSFORMS-Studie noch nicht abgeschlossen war, wurde für die Studie eine vorläufige Version zur Erhebung der Fatigue herangezogen. Diese</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>bestand aus einem Teil der Fragen der Originalversion des FIS, ergänzt um neue Fragen, die sich im Entwicklungsprozess für den U-FIS als relevant ergeben hatten. Dieser 39 Fragen umfassende Bogen wurde in der TRANSFORMS-Studie als <i>modified Fatigue Impact Scale</i> (mFIS) bezeichnet (75).</p> <p>Die endgültige und validierte Fassung des U-FIS umfasst 22 Fragen zu kognitiven, physischen und psychosozialen Funktionen, die auch in der bereits erwähnten vorläufigen, 39 Fragen umfassenden Version des mFIS enthalten sind. Zusätzlich wurden die Antwortmöglichkeiten für die einzelnen Fragen durch Zusammenfassung zweier Antwortmöglichkeiten um eine Kategorie reduziert (die Kategorien „etwa die Hälfte der Zeit“ und „häufig“ wurden zu einer gemeinsamen Kategorie „etwa die Hälfte der Zeit/häufig“ zusammengefasst), so dass beim U-FIS nur eine maximale Punktzahl von 66 erreicht werden kann.</p> <p>Für die Analyse der Daten in der TRANSFORMS-Studie wurden zur Bildung einer Gesamtsumme nur die Antworten zu den Fragen 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 32, 34, 37 und 39 der vorläufigen Version des U-FIS herangezogen. Diese entsprechen den Fragen der endgültigen und validierten Fassung des U-FIS (siehe Tabelle 2 aus Referenz (74)). Zudem wurden die Kategorien „etwa die Hälfte der Zeit“ und „häufig“ für die Analyse zu einer gemeinsamen Kategorie „etwa die Hälfte der Zeit/häufig“ zusammengefasst. Dieses Vorgehen wurde a-priori, also vor Datenbankschluss, festgelegt und ist im Studienprotokoll (durch Amendement 9) dokumentiert.</p> <p>Der Fragebogen zur Fatigue wurde in der Studie in den Ländern angewendet, für die eine validierte Version in Landessprache verfügbar war (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten). Erhoben wurden die Daten zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende).</p> <p>Im Dossier wird die mittlere Veränderung im U-FIS-Punktwert zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.</p>

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Fatigue* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war. Der U-FIS wurde nur in den acht von 18 Ländern erhoben, für die eine validierte Übersetzung vorlag (entspricht 121 von 172 Zentren bzw. 911 von 1292 Patienten (76)). Somit wurden für manche Zentren keine Daten erhoben. Dies war bereits bei der Studienplanung vorgesehen. Der Nichtberücksichtigungsanteil, basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, liegt für die Subpopulation unter 15 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls unter 15 %. Daher ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

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 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
U-FIS				
n	40	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	20,30 (2,34)	21,05 (2,28)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	-0,66 (1,86)	1,11 (1,99)	-1,77 [-7,21; 3,67]	0,520
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-15.				

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, waren die mittleren Veränderungen im U-FIS unter Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-30).

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

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.6 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score) - RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	<p>Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden anhand des Fragebogens PRIMUS (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) erhoben. Dieser war vom Patienten selbständig zu Studienbeginn, zu Monat 6 und zu Monat 12 (Studienende) jeweils vor den anderen an dieser Visite stattfindenden Untersuchungen auszufüllen.</p> <p>Der PRIMUS ist ein krankheitsspezifischer validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS (76-78). Er umfasst zwei unabhängige Skalen, die die Lebensqualität des Patienten insgesamt (QoL-Score) sowie die Fähigkeit, typische Aktivitäten des Alltags zu bewältigen (Activities-Score), erfassen. Die Activities-Skala umfasst 30 Items, die einen Gesamtpunktwert von 0 bis 30 ergeben können (höhere Werte zeigen eine stärkere Einschränkung der Alltagsaktivitäten an). Nach Twiss (2010) sind klinisch bedeutsame Veränderungen im PRIMUS-Activities-Score von 1,2 bis 2,3 Punkten anzunehmen (76). Der PRIMUS wurde in der Studie nur in den Ländern erhoben, für die eine validierte Version in Landessprache verfügbar war (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten). Der PRIMUS wurde zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende) erhoben.</p> <p>Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im Activities-Wert des PRIMUS zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.</p>

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens* (PRIMUS-Activities-Score) als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war. Der PRIMUS-Activities-Score wurde nur in den 8 von 18 Ländern erhoben, für die eine validierte Übersetzung vorlag (entspricht 121 von 172 Zentren bzw. 911 von 1.292 Patienten (76)). Somit wurden für manche Zentren keine Daten erhoben. Dies war bereits bei der Studienplanung vorgesehen. Der Nichtberücksichtigungsanteil, basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, liegt für die Subpopulation unter 15 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen liegt ebenfalls unter 15 %. Daher ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

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 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities-Score)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
PRIMUS-Activities-Score				
n	40	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,95 (1,01)	3,83 (0,75)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	-0,03 (0,66)	0,62 (0,69)	-0,65 [-2,55; 1,26]	0,501
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-14				

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, waren die mittleren Veränderungen im PRIMUS-Activities-Score zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-33).

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

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen, nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch bemerkenswerte abnormale Werte definiert. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier werden folgende Ereignisse berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE). • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). • Inzidenz von Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen. • Inzidenz von relevanten unerwünschten Ereignissen. • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen nach „Preferred Term“. <p>Als relevant wurden für die hier vorliegenden Auswertungen solche Ereignisse definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte Risiken gelistet sind (siehe Angaben zum RMP in Modul 3). Weiterhin wurden alle unerwünschten Ereignisse nach „Preferred Term“ dargestellt. Neben der Inzidenz wurden dabei die Risikoschätzer OR, RR und RD mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet.</p> <p>PT, SOC oder SMQ nach MedDRA für relevante UE:</p> <p>Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen: SMQ Narrow: Bradyarrhythmias (incl. conduction defects and disorders of sinus node function); PT: Bradycardia, Electrocardiogram RR interval prolonged, Heart rate decreased, Syncope.</p> <p>Infektionen: SOC: Infections and infestations.</p> <p>Hypertonie: SMQ Narrow: Hypertension.</p> <p>Lebererkrankungen: SMQ: Drug related hepatic disorders – comprehensive search.</p> <p>Lymphopenie: PT: Lymphopenia, Lymphocyte count abnormal, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased.</p> <p>Leukopenie: PT: Leukopenia, White blood cell disorder, White blood cell count abnormal, White blood cell count decreased.</p> <p>Makulaödem: PT: Macular oedema, Macular hole, Macular pseudohole, Macular cyst, Retinal oedema, Diabetic retinal oedema, Papilloedema, Pseudopapilloedema.</p> <p>Malignitäten: SMQ Broad: Malignant or unspecified tumours.</p> <p>QT-Intervallverlängerung: SMQ Broad: Torsade de pointes / QT prolongation.</p> <p>Grippeähnliche Symptome: PT: Influenza like illness.</p> <p>Reaktionen an der Einstichstelle: PT: Injection site erythema, Injection site haematoma, Injection site haemorrhage, Injection site pain, Injection site pruritus, Injection site reaction, Injection site irritation, Injection site swelling, Injection site infection.</p> <p>PRES: PT: Posterior reversible encephalopathy syndrome.</p> <p>Reproduktionstoxizität: SMQ Broad: Pregnancy and neonatal topics.</p> <p>Bronchokonstriktion: SMQ Broad: Asthma/bronchospasm.</p> <p>Varicella-Zoster-Virus-Infektion: PT: Colitis herpes, Congenital varicella infection, Encephalitis herpes, Encephalitis post varicella, Gastritis herpes, Genital herpes zoster, Herpes dermatitis, Herpes gestationis, Herpes pharyngitis, Herpes sepsis, Herpes virus</p>

Studie	Operationalisierung
	infection, Herpes zoster, Herpes zoster oticus, Herpes zoster ophthalmic, Herpes zoster disseminated, Herpes zoster infection neurological, Herpes zoster multi-dermatomal, Keratitis herpetic, Meningitis herpes, Meningoencephalitis herpetic, Necrotising herpetic retinopathy, Pneumonia herpes viral, Post herpetic neuralgia, Proctitis herpes, Varicella and Varicella post vaccine. Diese Vorgehensweise wurde von den Zulassungsbehörden mit dem RMP approbiert.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse waren im Prüfplan a priori definiert. Daher kann hier von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen (37).

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 den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^c [95%-KI] p-Wert ^b	RD ^c [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse					
Anzahl Patienten – n (%)					
UE	54 (91,53)	54 (88,52)	1,40 [0,42; 4,69] 0,585	1,03 [0,92; 1,16] 0,583	3,00 [-7,70; 13,70] 0,583
SUE	6 (10,17)	3 (4,92)	2,19 [0,52; 9,19] 0,285	2,07 [0,54; 7,89] 0,288	5,25 [-4,18; 14,68] 0,275
Studienabbruch aufgrund von UE	2 (3,39)	4 (6,56)	0,50 [0,09; 2,84] 0,434	0,52 [0,10; 2,72] 0,436	-3,17 [-10,91; 4,57] 0,423
Relevante UE^d					
Anzahl Patienten – n (%)					
Bradykardie/AV- Überleitungs- störungen	2 (3,39)	1 (1,64)	2,11 [0,19; 23,86] 0,548	2,07 [0,19; 22,20] 0,549	1,75 [-3,86; 7,36] 0,541
Infektionen	33 (55,93)	33 (54,10)	1,08 [0,52; 2,21] 0,840	1,03 [0,75; 1,43] 0,840	1,83 [-15,97; 19,63] 0,840
Hypertonie	4 (6,78)	0 (0,00)	n. e.	9,30 [0,51; 169,05] 0,132	6,78 [0,36; 13,19] 0,038
Lebererkrankung	6 (10,17)	4 (6,56)	1,61 [0,43; 6,03] 0,477	1,55 [0,46; 5,22] 0,478	3,61 [-6,29; 13,51] 0,475
Lymphopenie	2 (3,39)	0 (0,00)	n. e.	5,17 [0,25; 105,41] 0,286	3,39 [-1,23; 8,01] 0,150
Leukopenie	2 (3,39)	0 (0,00)	n. e.	5,17 [0,25; 105,41] 0,286	3,39 [-1,23; 8,01] 0,150
Makulaödem	2 (3,39)	0 (0,00)	n. e.	5,17 [0,25; 105,41] 0,286	3,39 [-1,23; 8,01] 0,150

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^c [95%-KI] p-Wert ^b	RD ^c [95%-KI] p-Wert ^b
Malignitäten	2 (3,39)	1 (1,64)	2,11 [0,19; 23,86] 0,548	2,07 [0,19; 22,20] 0,549	1,75 [-3,86; 7,36] 0,541
QT-Interval- verlängerung	1 (1,69)	0 (0,00)	n. e.	3,10 [0,13; 74,61] 0,486	1,69 [-1,60; 4,99] 0,313
Grippeähnliche Symptome	0 (0,00)	16 (26,23)	n. e.	0,03 [0,00; 0,51] 0,015	-26,23 [-37,27; -15,19] $< 0,001$
Reaktionen an der Einstichstelle	1 (1,69)	1 (1,64)	1,03 [0,06; 16,93] 0,981	1,03 [0,07; 16,15] 0,981	0,06 [-4,53; 4,64] 0,981
PRES	0 (0,0)	0 (0,0)	n. e.	n. e.	0,0 [n. e.] n. e.
Reproduktions- toxizität	0 (0,00)	2 (3,28)	n. e.	0,21 [0,01; 4,22] 0,305	-3,28 [-7,75; 1,19] 0,150
Bronchokonstriktion	2 (3,39)	0 (0,00)	n. e.	5,17 [0,25; 105,41] 0,286	3,39 [-1,23; 8,01] 0,150
Varicella-Zoster- Virus-Infektionen	1 (1,69)	0 (0,00)	n. e.	3,10 [0,13; 74,61] 0,486	1,69 [-1,60; 4,99] 0,313
<p>n = Anzahl der Ereignisse; n. e. = nicht ermittelbar.</p> <p>a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.</p> <p>b: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$.</p> <p>c: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.</p> <p>d: Eine Auswertung aller UE nach „Preferred Term“ ist in Anhang 4-G zu finden.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-16.</p>					

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, war der Anteil an Patienten mit UE, SUE und Studienabbruch aufgrund UE zwischen beiden Behandlungen nicht statistisch signifikant verschieden (Tabelle 4-36, relatives Risiko).

Unter Fingolimod litten signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (Tabelle 4-36, relatives Risiko). Die Inzidenzen der weiteren relevanten UE waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich und nicht statistisch signifikant verschieden. Eine Auswertung aller UE nach „Preferred Term“ ist in Anhang 4-G zu finden.

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

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Studie	Operationalisierung
TRANSFORMS	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EQ-5D und des PRIMUS-QoL (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) erhoben. Die Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren vom Patienten selbständig zu Studienbeginn, zu Monat 6 und zu Monat 12 (Studienende) jeweils vor den anderen zu dieser Visite stattfindenden Untersuchungen auszufüllen.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (79). Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen: EQ-5D Descriptive System und EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS).</p> <p>Das EQ-5D-Descriptive-System umfasst fünf Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität; Für-sich-selbst-sorgen; allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen / körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten („keine“, „mäßige“ und „extreme Probleme“) auf. Insgesamt lassen sich 243 Gesundheitszustände durch Kombination der Antwortmöglichkeiten über die fünf Dimensionen abbilden. Die Gesundheitszustände wurden von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz präferenzbasiert bewertet (unter Verwendung des EQ-5D-Value-Sets für Großbritannien) und in einen Lebensqualitätsindex zwischen 0 und 1 transformiert (Tod = 0,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>bestmöglicher Gesundheitszustand = 1). Einige Gesundheitszustände können auch Werte von kleiner als 0 annehmen, d. h. sie werden aus Sicht des Patienten als schlimmer als der Tod bewertet. Nach Walters (2005) liegt eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei einer Steigerung um durchschnittlich 0,074 Punkte im Indexwert vor (80).</p> <p>Als zweiter Teil in der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EQ-5D wird die visuelle Analogskala (VAS) verwendet. In dieser schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands, unabhängig von den Antworten auf den fünf Dimensionen des Fragebogens.</p> <p>Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im Index- und im VAS-Wert des EQ-5D zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.</p> <p>Der PRIMUS (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis) ist ein krankheits-spezifischer validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS (76-78). Er umfasst zwei unabhängige Skalen, die die Lebensqualität des Patienten insgesamt (PRIMUS-QoL) sowie die Fähigkeit des Patienten, typische Aktivitäten des Alltags zu bewältigen (PRIMUS-Activities-Score, s. 4.3.1.3.1.6) erfassen. Die PRIMUS-QoL-Skala umfasst 22 Items, die einen Gesamtpunktwert von 0 bis 22 ergeben können (höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an). Nach Twiss (2010) sind klinisch bedeutsame Veränderungen im PRIMUS-QoL von 1,0 bis 2,2 Punkten anzunehmen (76). Der PRIMUS wurde in der Studie nur in den Ländern erhoben, für die eine validierte Version in Landessprache verfügbar war (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten). Der PRIMUS wurde zu Studienbeginn (Visite 2), zu Monat 6 (Visite 8) und zu Monat 12 (Visite 10, Studienende) erhoben.</p> <p>Im Dossier wurde die mittlere Veränderung im QoL-Wert des PRIMUS zu Monat 12 mittels ANCOVA analysiert und berichtet.</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D (Index und VAS)* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach PRIMUS-QoL* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **TRANSFORMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte nicht festgestellt wurden. Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt in der Subpopulation insgesamt unter 20 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 15 %.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* wird als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Patient) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war. Der PRIMUS-QoL wurde nur in den acht von 18 Ländern erhoben, für die eine validierte Übersetzung vorlag (entspricht 121 von 172 Zentren bzw. 911 von 1292 Patienten (76)). Somit wurden für manche Zentren keine Daten erhoben. Dies war bereits bei der Studienplanung vorgesehen. Der Nichtberücksichtigungsanteil, basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, liegt für die Subpopulation unter 5 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 15 %. Daher ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

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.

EQ-5D

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
EQ-5D-Indexwert				
n	53	48		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,77 (0,03)	0,82 (0,03)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	-0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,450
EQ-5D-VAS				
n	54	48		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	77,26 (2,23)	77,73 (2,27)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	0,71 (1,86)	0,66 (1,98)	0,05 [-5,34; 5,45]	0,984
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-11 und B1-1-12.				

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, waren die mittleren Veränderungen im Indexwert und der VAS des EQ-5D zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-40).

PRIMUS-QoL

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
PRIMUS-QoL				
n	37	36		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,05 (0,88)	5,25 (0,79)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	-0,51 (0,48)	0,10 (0,49)	-0,61 [-1,97; 0,75]	0,376
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-1-13.				

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, waren die mittleren Veränderungen im PRIMUS-QoL zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-41).

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

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **TRANSFORMS**-Studie insgesamt dargestellt werden konnte, dass sie den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts kein hohes Verzerrungspotenzial oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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. 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.

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

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

Für das Dossier wurden alle Endpunkte in post-hoc definierten Subgruppen analysiert. Einzige Ausnahme bilden die Merkmale der aufgetretenen Krankheitsschübe (Schweregrad, Steroidgebrauch, Hospitalisierung), auf deren Darstellung in den Subgruppen verzichtet wurde, da diese Merkmale schubbezogen und nicht patientenbezogen dargestellt wurden. Da in der **TRANSFORMS**-Studie weder unter Therapie mit Fingolimod 0,5 mg noch unter IFN-beta 1a i.m. Todesfälle auftraten, wurden auch zu diesem Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Subgruppen wurden wie folgt definiert:

- Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre)
- Geschlecht (männlich oder weiblich)
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn $\leq 3,5$ oder $> 3,5$)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion ohne Schub (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer T2-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne T2-Läsion (ja/nein)
- Vorhandensein mindestens einer T2-Läsion ohne Schub (ja/nein)
- Region
- Land

Für die Subgruppenanalysen nach den Kategorien „Vorhandensein mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion ohne Schub“, „Vorhandensein mindestens einer T2-Läsion ohne Schub“ und „Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne T2-Läsion“ konnten Interaktionstests nicht berechnet werden.

Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkten ergaben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt. Die Aussagekraft der durchgeführten Subgruppenanalysen kann insbesondere in Subgruppen mit kleinen Fallzahlen in Verbindung mit einer geringen Zahl an Ereignissen zusätzlich limitiert sein.

Im Folgenden werden lediglich die Subgruppenanalysen dargestellt, für die der Interaktionstest einen Hinweis auf oder einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation ergab. Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 4-42.

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
		≤ 37 Jahre	> 37 Jahre
Alter			
MSFC-z	Hinweis	+	=
T25-FW	Hinweis	=	(-)
9-HPT	Hinweis	+	=
U-FIS	Hinweis	=	=
SUE	Beleg	=	(-)
Studienabbrüche aufgrund von UE	Hinweis	=	=
Geschlecht			
		männlich	weiblich
9-HPT	Hinweis	+	=
UE	Hinweis	=	=
Studienabbrüche aufgrund von UE	Beleg	=	=
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=
Krankheitsschwere			
		EDSS ≤ 3,5	EDSS > 3,5
MSFC-z	Hinweis	=	+
T25-FW	Beleg	=	(+)

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
		Ja	Nein
Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion			
		Ja	Nein
Jährliche Schubrate	Hinweis	+	=
Risiko für einen bestätigten Schub	Hinweis	=	=
MSFC-z	Beleg	+	=
PASAT-3	Beleg	+	=
SUE	Hinweis	=	=
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=
Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion			
		Ja	Nein
MSFC-z	Beleg	=	+
PASAT-3	Beleg	=	+
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=
Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer T2-Läsion			
		Ja	Nein
<i>Nicht zutreffend</i>			
Region			
<i>Nicht zutreffend</i>			
Land			
U-FIS	Beleg	Spanien: –	Alle anderen: =
EQ-5D-Index	Beleg	Spanien: –	Alle anderen: =
PRIMUS-QoL	Beleg	Spanien: – / Italien: +	Alle anderen: =
<p>Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Aufgrund der großen Zahl an Ländern und Regionen sind die Ergebnisse zu möglichen Effektmodifikationen nur eingeschränkt interpretierbar und werden in der Übersicht nicht im Detail dargestellt.</p> <p>+ Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$).</p> <p>= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,05$).</p> <p>– Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$).</p>			

Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen unabhängig vom jeweiligen Ergebnis des Interaktionstests können im Tabellenband zu den Zusatzauswertungen im Modul 5 eingesehen werden (41).

4.3.1.3.2.1 Krankheitsschübe – RCT**4.3.1.3.2.1.1 Krankheitsschübe nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – RCT****Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe**

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion. Patienten, die dieses Kriterium erfüllten, hatten unter Fingolimod signifikant weniger Schübe als unter IFN-beta 1a i.m. Patienten, die das Kriterium nicht erfüllten, hatten numerisch weniger Schübe, der Behandlungseffekt war jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-43). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Rate Ratio ^a [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe				
Interaktionstest ^b				0,183
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	20	26		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,20 [0,07; 0,58]	0,79 [0,44; 1,42]	0,25 [0,07; 0,85]	0,027
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	39	35		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,32 [0,17; 0,61]	0,46 [0,25; 0,85]	0,69 [0,28; 1,68]	0,411
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.				
b: Basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-7-1				

Risiko für einen bestätigten Schub

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die Risiko für einen bestätigten Schub einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion. In beiden Subgruppen waren die Behandlungseffekte jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-44). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt *Krankheitsschübe (Risiko für einen bestätigten Krankheitsschub)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	HR [95%-KI]	p-Wert
Krankheitsschübe				
Interaktionstest^a				
0,157				
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	20	26		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE)in %	85,00 (7,98)	56,14 (9,99)	0,52 [0,14; 1,90]	0,320
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	39	35		
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 – K-M-Schätzer (SE)in %	73,85 (7,11)	72,73 (7,80)	0,92 [0,37; 2,27]	0,861
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-7-2				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.2 Schweregrad der Behinderung (MSFC) – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergaben die Interaktionstests für die mittlere Veränderung im MSFC-z, T25-FW und 9-HPT zu Monat 12 Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. Die Ergebnisse des MSFC-z und des 9-HPT zeigten jeweils für die Gruppe der Patienten bis einschließlich 37 Jahren eine statistisch signifikante Verbesserung unter Fingolimod verglichen mit IFN-beta 1a i.m. In der Altersgruppe über 37 Jahre waren die Ergebnisse des MSFC-z weder statistisch signifikant noch numerisch relevant unterschiedlich. Im 9-HPT zeigte sich in der Altersgruppe über 37 Jahre numerisch eine Verschlechterung in beiden Altersgruppen, die jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich war (Tabelle 4-45). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im MSFC-z und 9-HPT wird daher nicht ausgegangen.

Beim T25-FW waren die Behandlungseffekte in beiden Altersgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im T25-FW wird daher nicht ausgegangen (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
MSFC				
MSFC-z				
Interaktionstest^a				0,160
≤ 37 Jahre				
n	32	28		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,04 (0,11)	0,08 (0,09)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,08 (0,05)	-0,09 (0,06)	0,17 [0,02; 0,33]	0,026
> 37 Jahre				
n	22	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,19 (0,11)	-0,11 (0,10)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,05 (0,06)	-0,06 (0,06)	0,01 [-0,17; 0,19]	0,930
T25-FW				
Interaktionstest^a				0,064
≤ 37 Jahre				
n	32	28		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	6,62 (0,99)	5,40 (0,42)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-1,00 (0,73)	-0,04 (0,79)	-0,95 [-3,08; 1,17]	0,376
> 37 Jahre				
n	22	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,09 (0,77)	6,95 (0,72)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	1,89 (0,88)	-0,23 (0,88)	2,12 [-0,35; 4,58]	0,091

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
9-HPT				
Interaktionstest^a				0,087
≤ 37 Jahre				
n	32	28		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,26 (1,16)	21,52 (0,85)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,84 (0,54)	1,17 (0,58)	-2,01 [-3,59; -0,43]	0,013
> 37 Jahre				
n	22	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,63 (0,99)	23,38 (1,36)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,62 (0,66)	0,52 (0,66)	0,10 [-1,74; 1,94]	0,915
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.				
b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quellen: Zusatzanalysen, Tabellen B1-2-4, B1-2-5, B1-2-6.				

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.2 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Geschlecht – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung zu Monat 12 im 9-HPT einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. Bei Männern zeigte sich eine signifikante Verbesserung des 9-HPT unter Fingolimod verglichen mit IFN-beta 1a i.m., bei Frauen konnte kein statistisch signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt festgestellt werden. Die Behandlungseffekte waren in

beiden Subgruppen gleichgerichtet (Tabelle 4-46). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im 9-HPT wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
MSFC				
9-HPT				
Interaktionstest^a				0,103
Männlich				
n	18	17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,57 (1,51)	24,04 (1,04)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,12 (0,72)	2,37 (0,74)	-2,49 [-4,53; -0,46]	0,017
Weiblich				
n	36	33		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	22,45 (0,93)	21,47 (1,01)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,30 (0,51)	0,11 (0,53)	-0,41 [-1,87; 1,04]	0,575
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quellen: Zusatzanalysen, Tabelle B1-3-6.				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.2.3 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Krankheitsschwere – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für den MSFC-z einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Krankheitsschwere der Patienten. In der Subgruppe der Patienten mit einem EDSS bis einschließlich 3,5 waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. In der Subgruppe der Patienten mit einem EDSS über 3,5 verschlechterte sich jedoch der MSFC-z unter IFN-beta 1a i.m., während er unter Fingolimod nahezu konstant blieb. Der Unterschied war statistisch signifikant. Eine Effektkumkehr wurde nicht beobachtet (Tabelle 4-47). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im MSFC-z wird daher nicht ausgegangen.

Für den T25-FW ergab sich ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. In beiden Subgruppen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-47). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im T25-FW wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
MSFC				
MSFC-z				
Interaktionstest^a				0,114
EDSS ≤ 3,5				
n	40	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,09 (0,08)	0,08 (0,06)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,04 (0,05)	-0,04 (0,05)	0,07 [-0,05; 0,20]	0,252
EDSS > 3,5				
n	14	7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,63 (0,13)	-0,52 (0,23)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,01 (0,09)	-0,33 (0,11)	0,31 [0,04; 0,58]	0,023

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
T25-FW				
Interaktionstest^a				0,032
EDSS $\leq 3,5$				
n	40	43		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,71 (0,35)	5,65 (0,41)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,17 (0,65)	-0,80 (0,63)	0,97 [-0,82; 2,75]	0,285
EDSS $> 3,5$				
n	14	7		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	9,97 (2,20)	8,74 (1,03)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,25 (1,16)	3,86 (1,57)	-3,61 [-7,38; 0,16]	0,061
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.				
b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quellen: Zusatzanalysen, Tabellen B1-4-4, B1-4-5.				

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.2.4 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für den MSFC-z einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion. Patienten, die beide Kriterien erfüllten, erreichten unter Fingolimod eine Verbesserung im MSFC-z. Unter IFN-beta 1a i.m. verschlechterte sich der Wert. Der Unterschied war statistisch signifikant. In der Gruppe der Patienten, die nicht beide

Kriterien erfüllten, war der Behandlungseffekt weder statistisch signifikant noch numerisch relevant unterschiedlich. Eine Effekturnkehr wurde nicht beobachtet (Tabelle 4-48). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im MSFC-z wird nicht ausgegangen.

Der Interaktionstest für den PASAT-3 ergab einen Beleg für eine mögliche Effektmofifikation. Patienten, die beide Kriterien erfüllten, erreichten unter Fingolimod eine Verbesserung im PASAT-3. Unter IFN-beta 1a i.m. verschlechterte sich der Wert. Der Unterschied war statistisch signifikant. In der Gruppe der Patienten, die nicht beide Kriterien erfüllten, war der Behandlungseffekt anders gerichtet, aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-48). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im PASAT-3 wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
MSFC				
MSFC-z				
Interaktionstest^a				0,012
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	19	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,34 (0,13)	0,05 (0,07)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,16 (0,07)	-0,14 (0,06)	0,30 [0,11; 0,49]	0,002
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	35	28		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,03 (0,09)	-0,04 (0,11)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,04 (0,05)	-0,03 (0,05)	-0,01 [-0,15; 0,14]	0,917

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
PASAT-3				
Interaktionstest^a				0,021
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	19	22		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	43,68 (2,85)	49,23 (1,80)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	4,35 (1,27)	-0,75 (1,16)	5,11 [1,67; 8,54]	0,004
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	35	28		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	49,26 (1,53)	49,57 (2,16)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,51 (0,92)	-0,44 (1,03)	-0,07 [-2,81; 2,67]	0,960
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.				
b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quellen: Zusatzanalysen, Tabellen B1-7-4, B1-7-7.				

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5 Schweregrad der Behinderung (MSFC) nach Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für den MSFC-z einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion. Bei Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, verbesserte sich

der MSFC-z in der Fingolimod-Gruppe, während er sich unter IFN-beta 1a i.m. verschlechterte. Der Unterschied war statistisch signifikant. Bei Patienten, die das Kriterium erfüllten, waren die Behandlungseffekte weder statistisch signifikant noch numerisch relevant unterschiedlich. Eine Effekturnkehr wurde nicht beobachtet (Tabelle 4-49). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im MSFC-z wird nicht ausgegangen.

Für den PASAT-3 ergab der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts. Bei Patienten, die das Kriterium „Vorhandensein von Schüben ohne Gd-anreichernde Läsionen“ erfüllten, waren die Behandlungseffekte nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Bei Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, verbesserte sich der PASAT-3 in der Fingolimod-Gruppe während er sich unter IFN-beta 1a i.m. verschlechterte. Der Unterschied war statistisch signifikant. Eine Effekturnkehr wurde nicht beobachtet (Tabelle 4-49). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im PASAT-3 wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt *Schweregrad der Behinderung (MSFC)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
MSFC				
MSFC-z				
Interaktionstest^a				0,038
Schübe OHNE Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	35	26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,03 (0,09)	-0,03 (0,11)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,04 (0,05)	-0,06 (0,06)	0,01 [-0,14; 0,16]	0,857
Schübe OHNE Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	19	24		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	-0,34 (0,13)	0,03 (0,07)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,16 (0,07)	-0,11 (0,06)	0,27 [0,08; 0,45]	0,005

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
PASAT-3				
Interaktionstest^a				0,046
Schübe OHNE Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	35	26		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	49,26 (1,53)	49,38 (2,28)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,51 (0,92)	-0,77 (1,07)	0,26 [-2,54; 3,05]	0,855
Schübe OHNE Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	19	24		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	43,68 (2,85)	49,46 (1,72)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	4,35 (1,27)	-0,37 (1,11)	4,73 [1,36; 8,10]	0,006
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.				
b: MSFC-z, PASAT-3: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. T25-FW, 9-HPT: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quellen: Zusatzanalysen, Tabellen B1-8-4, B1-8-7.				

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.3 Fatigue (U-FIS) – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Fatigue (U-FIS) nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im U-FIS zu Monat 12 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten. Die Behandlungseffekte waren in beiden Altersgruppen nicht statistisch signifikant

unterschiedlich (Tabelle 4-50). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
U-FIS				
Interaktionstest^b				0,063
Alter ≤ 37 Jahre				
n	26	17		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	18,62 (2,81)	16,31 (3,31)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	-3,48 (2,28)	2,32 (2,84)	-5,80 [-13,01; 1,41]	0,113
Alter > 37 Jahre				
n	14	18		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	23,43 (4,20)	25,53 (2,84)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	4,56 (3,10)	-0,04 (2,77)	4,59 [-3,64; 12,83]	0,270
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-2-12.				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.3.2 Fatigue (U-FIS) nach Ländern – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im U-FIS zu Monat 12 einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Ländereffekte. Für Patienten in Spanien konnte eine signifikante Unterlegenheit von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i.m. gezeigt werden. Die Auswertungen der Behandlungseffekte in allen anderen Ländern zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-51). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue (U-FIS)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
U-FIS				
Interaktionstest^a				0,029
Australien				
n	5	8		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,80 (8,66)	21,13 (4,44)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-1,55 (5,15)	0,19 (4,07)	-1,74 [-14,85; 11,38]	0,792
Kanada				
n	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	34,00 (10,00)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	1,23 (8,26)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Deutschland				
n	12	13		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	15,58 (2,94)	21,58 (4,31)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,02 (3,36)	0,63 (3,19)	-0,61 [-9,91; 8,68]	0,896
Spanien				
n	2	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	19,50 (19,50)	6,33 (0,88)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	22,55 (8,13)	-9,61 (6,82)	32,16 [10,97; 53,34]	0,004

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
Frankreich				
n	4	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,50 (4,50)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-8,18 (5,98)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Großbritannien				
n	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	14,00 (n. e.)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-11,60 (11,52)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Italien				
n	7	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	21,71 (2,19)	25,04 (5,40)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-2,58 (4,35)	5,48 (5,17)	-8,06 [-21,55; 5,42]	0,236
USA				
n	7	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	31,57 (6,99)	23,83 (5,25)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,72 (4,50)	5,25 (4,71)	-5,97 [-18,87; 6,93]	0,358
<p>Folgende Länder wurden nicht dargestellt, da keine Patienten in der relevanten Subpopulation eingeschlossen waren: Argentinien, Belgien, Brasilien, Ägypten, Griechenland, Österreich, Portugal, Südkorea, Tschechien, Ungarn.</p> <p>n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.</p> <p>n. e. = nicht ermittelbar.</p> <p>a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.</p> <p>b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-6-12.</p>				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Unerwünschte Ereignisse nach Alter – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit SUE einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter der Patienten (Tabelle 4-52). In beiden Altersgruppen waren die Häufigkeiten nicht statistisch signifikant verschieden in den Behandlungsgruppen (relatives Risiko). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „*Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse*“ wird daher nicht ausgegangen.

Der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit Studienabbruch wegen UE ergab einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. In beiden Altersgruppen waren die Behandlungseffekte nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-52). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „*Studienabbruch wegen UE*“ wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Alter – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	RD ^b [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
Interaktionstest (p-Wert)^c					
SUE – n (%)			0,008		
Abbruch wegen UE – n (%)			0,122		
Alter ≤ 37 Jahre					
N	35	32			
Anzahl Patienten mit					
SUE – n (%)	0 (0,00)	2 (6,25)	n. e.	0,18 [0,01; 3,68] 0,268	-6,25 [-14,64; 2,14] 0,144
Abbruch wegen UE – n (%)	1 (2,86)	0 (0,00)	n. e.	2,75 [0,12; 65,18] 0,531	2,86 [-2,66; 8,38] 0,310

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	RD ^b [95 % KI] p-Wert
Alter > 37 Jahre					
N	24	29			
Anzahl Patienten mit					
SUE – n (%)	6 (25,00)	1 (3,45)	9,33 [1,04; 84,09] 0,046	7,25 [0,94; 56,14] 0,058	21,55 [3,00; 40,10] 0,023
Abbruch wegen UE – n (%)	1 (4,17)	4 (13,79)	0,27 [0,03; 2,61] 0,259	0,30 [0,04; 2,53] 0,269	-9,63 [-24,51; 5,25] 0,205
n = Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. e. = nicht ermittelbar.					
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.					
c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-2-13.					

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4.2 Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit UE einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. Bei beiden Geschlechtern waren die Häufigkeiten nicht statistisch signifikant verschieden in den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-53). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird daher nicht ausgegangen.

Der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit Studienabbruch wegen UE ergab einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation. Die Behandlungseffekte waren bei beiden Geschlechtern aber nicht statistisch signifikant verschieden (Relatives Risiko) (Tabelle 4-53).

Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „Studienabbruch wegen UE“ wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	RD ^b [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
Interaktionstest (p-Wert)^c					
UE – n (%)			0,085		
Abbruch wegen UE – n (%)			0,004		
Männlich					
N'	19	21			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	17 (89,47)	15 (71,43)	3,40 [0,59; 19,46] 0,169	1,25 [0,92; 1,71] 0,156	18,05 [-5,70; 41,79] 0,136
Abbruch wegen UE – n (%)	2 (10,53)	0 (0,00)	n. e.	5,50 [0,28; 107,79] 0,261	10,53 [-3,27; 24,33] 0,135
Weiblich					
N	40	40			
Anzahl Patienten mit					
UE – n (%)	37 (92,50)	39 (97,50)	0,32 [0,03; 3,18] 0,328	0,95 [0,86; 1,05] 0,308	-5,00 [-14,49; 4,49] 0,302
Abbruch wegen UE – n (%)	0 (0,00)	4 (10,00)	n. e.	0,11 [0,01; 2,00] 0,136	-10,00 [-19,30; -0,70] 0,035
n = Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. e. = nicht ermittelbar.					
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.					
c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,2; Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-3-13.					

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.4.3 Unerwünschte Ereignisse nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – RCT

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für den Anteil an Patienten mit SUE einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die Behandlungseffekte waren jedoch in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-54). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „SUE“ wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (Safety Population)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	RD ^b [95 % KI] p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)					
Unerwünschte Ereignisse					
Interaktionstest (p-Wert)^c					
SUE – n (%)			0,115		
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja					
n	20	26			
Anzahl Patienten mit					
SUE – n (%)	2 (10,00)	0 (0,00)	n. e.	6,43 [0,33; 126,87] 0,221	10,00 [-3,15; 23,15] 0,136

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	OR ^a [95 % KI] p-Wert	RR ^b [95 % KI] p-Wert	RD ^b [95 % KI] p-Wert
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein					
n	39	35			
Anzahl Patienten mit					
SUE – n (%)	4 (10,26)	3 (8,57)	1,22 [0,25; 5,87] 0,805	1,20 [0,29; 4,98] 0,805	1,68 [-11,61; 14,98] 0,804
n = Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. e. = nicht ermittelbar.					
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.					
b: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten.					
c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-7-13.					

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.

Da nur die TRANSFORMS-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.2.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Geschlecht – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D zu Monat 12 einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten, wobei die Behandlungseffekte bei beiden Geschlechtern nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren (Tabelle 4-55). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
EQ-5D-VAS				
Interaktionstest^b				0,139
Männlich				
n	18	15		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	79,61 (3,39)	75,93 (5,88)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	-2,64 (3,23)	3,16 (3,53)	-5,81 [-15,31; 3,70]	0,228
Weiblich				
n	36	33		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	76,08 (2,90)	78,55 (2,00)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	2,39 (2,28)	-0,49 (2,38)	2,88 [-3,67; 9,43]	0,385
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-3-9.				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. In beiden Subgruppen waren die Behandlungseffekte jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-56). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
EQ-5D-VAS				
Interaktionstest^b				0,169
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	19	23		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	75,68 (2,73)	76,52 (2,87)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	1,20 (3,13)	-2,93 (2,84)	4,14 [-4,25; 12,52]	0,330
Schübe UND Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	35	25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	78,11 (3,13)	78,84 (3,50)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	0,44 (2,30)	3,96 (2,73)	-3,52 [-10,60; 3,56]	0,326
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-7-9.				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung in der VAS des EQ-5D einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Der Behandlungseffekt in den Subgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-57). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
EQ-5D-VAS				
Interaktionstest^b				0,182
Schübe OHNE Gd-Läsionen im Vorjahr: Ja				
n	35	23		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	78,11 (3,13)	78,04 (3,75)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	0,44 (2,31)	4,13 (2,84)	-3,69 [-10,96; 3,57]	0,315

	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)				
Schübe OHNE Gd-Läsionen im Vorjahr: Nein				
n	19	25		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	75,68 (2,73)	77,44 (2,73)		
Mittlere Veränderung (SE) ^a	1,21 (3,13)	-2,54 (2,73)	3,75 [-4,49; 11,99]	0,368
n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-8-9.				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

4.3.1.3.2.5.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Ländern – RCT

EQ-5D

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im Indexwert des EQ-5D zu Monat 12 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Ländereffekte. Für Patienten in Spanien konnte eine signifikante Unterlegenheit von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i.m. gezeigt werden. Die Auswertungen der Behandlungseffekte in allen anderen Ländern zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-58). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „EQ-5D-Indexwert“ wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
EQ-5D-Indexwert				
Interaktionstest^a				0,014
Argentinien				
n	1	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,62 (n. e.)	0,90 (0,10)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,07 (0,16)	-0,08 (0,11)	0,00 [-0,39; 0,39]	0,989
Australien				
n	4	9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,83 (0,06)	0,80 (0,06)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,03 (0,08)	0,01 (0,05)	0,01 [-0,18; 0,20]	0,909
Österreich				
n	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,90 (0,10)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,04 (0,11)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Belgien				
n	2	2		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,84 (0,16)	0,90 (0,10)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,12 (0,11)	-0,06 (0,11)	-0,07 [-0,38; 0,25]	0,680
Brasilien				
n	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,71 (0,03)	0,77 (0,02)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,09 (0,09)	0,13 (0,09)	-0,22 [-0,48; 0,04]	0,097
Kanada				
n	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,47 (0,38)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,21 (0,12)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
Tschechien				
n	3	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	1,00 (0,00)	1,00 (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,09 (0,09)	-0,12 (0,16)	0,20 [-0,16; 0,57]	0,268
Deutschland				
n	12	13		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,83 (0,03)	0,84 (0,04)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,04 (0,05)	0,04 (0,04)	0,01 [-0,12; 0,13]	0,897
Spanien				
n	3	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,67 (0,21)	0,91 (0,09)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,51 (0,09)	0,05 (0,09)	-0,56 [-0,83; -0,30]	<0,001
Frankreich				
n	4	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,87 (0,04)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,09 (0,08)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Großbritannien				
n	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,80 (n. e.)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,00 (0,16)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Ungarn				
n	0	1		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	n. e. (n. e.)	0,85 (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	n. e. (n. e.)	0,17 (0,16)	n. e. [n. e.]	n. e.
Italien				
n	7	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,63 (0,08)	0,71 (0,15)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,06 (0,06)	0,07 (0,07)	-0,01 [-0,19; 0,18]	0,938

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
Südkorea				
n	2	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,79 (0,06)	0,87 (0,13)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	0,11 (0,11)	-0,00 (0,09)	0,11 [-0,18; 0,40]	0,454
USA				
n	7	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,73 (0,07)	0,73 (0,07)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,03 (0,06)	-0,08 (0,06)	0,05 [-0,13; 0,22]	0,603
Folgende Länder wurden nicht dargestellt, da keine Patienten in der relevanten Subpopulation eingeschlossen waren: Ägypten, Griechenland, Portugal.				
n. e. = nicht ermittelbar; n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion $p < 0,20$; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-6-8.				

PRIMUS-QoL

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im PRIMUS-QoL zu Monat 12 einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Ländereffekte. Für Patienten in Spanien wurde eine signifikante Unterlegenheit von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i.m. gezeigt, für Patienten in Italien hingegen eine signifikante Überlegenheit von Fingolimod. Die Auswertungen der Behandlungseffekte in allen anderen Ländern zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-59). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts im Endpunkt „PRIMUS-QoL“ wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS-QoL)* zu Monat 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ländern – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
PRIMUS-QoL				
Interaktionstest^a				0,022
Australien				
n	5	9		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	7,00 (2,81)	6,22 (2,08)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,78 (1,25)	-1,43 (0,93)	0,65 [-2,46; 3,76]	0,678
Kanada				
n	2	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	8,00 (8,00)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	2,34 (1,98)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Deutschland				
n	12	13		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	3,25 (0,99)	4,46 (1,27)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-1,19 (0,82)	0,61 (0,77)	-1,80 [-4,04; 0,44]	0,113
Spanien				
n	2	3		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	6,00 (6,00)	2,67 (1,20)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	3,60 (1,97)	-1,96 (1,62)	5,57 [0,46; 10,67]	0,033
Frankreich				
n	4	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	0,25 (0,25)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,09 (1,44)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.
Großbritannien				
n	1	0		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	1,00 (n. e.)	n. e. (n. e.)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-1,50 (2,80)	n. e. (n. e.)	n. e. [n. e.]	n. e.

TRANSFORMS Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung (< 1 Jahr)	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,5 mg (N = 59)	IFN-beta 1a i.m. (N = 61)	Differenz [95%-KI]	p-Wert
Italien				
n	5	5		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	9,80 (1,66)	5,60 (1,40)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-2,04 (1,29)	2,45 (1,25)	-4,50 [-8,07; -0,92]	0,015
USA				
n	6	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SE)	5,67 (2,53)	6,50 (2,09)		
Mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,10 (1,14)	0,33 (1,14)	-0,43 [-3,65; 2,79]	0,789
Folgende Länder wurden nicht dargestellt, da keine Patienten in der relevanten Subpopulation eingeschlossen waren: Argentinien, Belgien, Brasilien, Ägypten, Griechenland, Österreich, Portugal, Südkorea, Tschechien, Ungarn.				
n. e. = nicht ermittelbar; n = Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Negative Werte zeigen eine Verbesserung an.				
b: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Hinweis auf Interaktion p < 0,20; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle B1-6-10.				

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.

Da nur die **TRANSFORMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

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.

Die relevante Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, umfasste 59 Patienten im Fingolimod-Arm und 61 Patienten im Arm IFN-beta 1a i.m.

Für diese Subpopulation stellen sich die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie **TRANSFORMS**) wie folgt dar:

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg (N = 59) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 61)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität:	
• Todesfälle gesamt	keine
Morbidität:	
Krankheitsschübe	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,46 [0,23; 0,92]; 0,030 ^a
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,60 [0,30; 1,21]; 0,152 ^b
Behinderungsprogression (EDSS)	
• Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,75 [0,17; 3,35]; 0,707 ^b
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	
• Gesamt (MSFC-z) ^c	MW-Differenz = 0,11 [-0,01; 0,22]; 0,073 ^e
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW) ^d	MW-Differenz = 0,30 [-1,35; 1,94]; 0,721 ^e
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) ^d	MW-Differenz = -1,13 [-2,34; 0,07]; 0,066 ^e
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	MW-Differenz = 1,72 [-0,49; 3,92]; 0,126 ^e
Fatigue	
• U-FIS	MW-Differenz = -1,77 [-7,21; 3,67]; 0,520 ^e

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg (N = 59) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 61)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Aktivitäten des täglichen Lebens	
<ul style="list-style-type: none"> PRIMUS-Activities-Score 	MW-Differenz = -0,65 [-2,55; 1,26]; 0,501 ^e
Unerwünschte Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Relevante unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> Bradykardie/ AV-Überleitungsstörungen Infektionen Hypertonie Lebererkrankungen Lymphopenie Leukopenie Makulaödem Malignitäten QT-Intervallverlängerung Grippeähnliche Symptome Reaktionen an der Einstichstelle Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) Reproduktionstoxizität Bronchokonstriktion Varicella-Zoster-Virus-Infektion 	RR = 1,03 [0,92; 1,16]; 0,583 ^f RR = 2,07 [0,54; 7,89]; 0,288 ^f RR = 0,52 [0,10; 2,72]; 0,436 ^f RR = 2,07 [0,19; 22,20]; 0,549 ^f RR = 1,03 [0,75; 1,43]; 0,840 ^f RR = 9,30 [0,51; 169,05]; 0,132 ^f RR = 1,55 [0,46; 5,22]; 0,478 ^f RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f RR = 2,07 [0,19; 22,20]; 0,549 ^f RR = 3,10 [0,13; 74,61]; 0,486 ^f RR = 0,03 [0,00; 0,51]; 0,015 ^f RR = 1,03 [0,07; 16,15]; 0,981 ^f n. e. RR = 0,21 [0,01; 4,22]; 0,305 ^f RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286 ^f RR = 3,10 [0,13; 74,61]; 0,486 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-Indexwert EQ-5D-VAS PRIMUS-QoL 	MW-Differenz = -0,03 [-0,10; 0,04]; 0,450 ^e MW-Differenz = 0,05 [-5,34; 5,45]; 0,984 ^e MW-Differenz = -0,61 [-1,97; 0,75]; 0,376 ^e
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: nicht ermittelbar; RR: Relatives Risiko. a: Negativ-Binomialregressionmodell. b: Cox-Regressionsmodell. c: z-Score. d: Zeit in Sekunden. e: ANCOVA. f: z-Test.	

Signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- **Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i.m. (Rate Ratio = 0,46; p = 0,030).
- **Unerwünschte Ereignisse:**
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (RR = 0,03; p = 0,015).

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht, die Krankheits schwere, die vorangegangene Diagnostik oder durch Regions- und Ländereffekte (Tabelle 4-61). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Hinweise ($p < 0,20$) oder Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben (ITT)

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
		≤ 37 Jahre	> 37 Jahre
Alter			
MSFC-z	Hinweis	+	=
T25-FW	Hinweis	=	=
9-HPT	Hinweis	+	=
U-FIS	Hinweis	=	=
SUE	Beleg	=	=
Studienabbrüche aufgrund von UE	Hinweis	=	=
Geschlecht			
		männlich	weiblich
9-HPT	Hinweis	+	=
UE	Hinweis	=	=
Studienabbrüche aufgrund von UE	Beleg	=	=
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=

Subgruppenmerkmal	Interaktionstest	Subgruppen	
		EDSS ≤ 3,5	EDSS > 3,5
Krankheitsschwere			
MSFC-z	Hinweis	=	+
T25-FW	Beleg	=	=
Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer Gd-anreichernden T1-Läsion			
		ja	nein
Jährliche Schubrate	Hinweis	+	=
Risiko für einen bestätigten Schub	Hinweis	=	=
MSFC-z	Beleg	+	=
PASAT-3	Beleg	+	=
SUE	Hinweis	=	=
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=
Vorhandensein mindestens eines Schubs ohne Gd-anreichernde T1-Läsion			
		ja	nein
MSFC-z	Beleg	=	+
PASAT-3	Beleg	=	+
EQ-5D-VAS	Hinweis	=	=
Vorhandensein mindestens eines Schubs und mindestens einer T2-Läsion			
		ja	nein
<i>Nicht zutreffend</i>			
Region			
<i>Nicht zutreffend</i>			
Land			
U-FIS	Beleg	Spanien: –	Alle anderen: =
EQ-5D-Index	Beleg	Spanien: –	Alle anderen: =
PRIMUS-QoL	Beleg	Spanien: – / Italien: +	Alle anderen: =
<p>Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse mindestens einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Aufgrund der großen Zahl an Ländern und Regionen sind die Ergebnisse zu möglichen Effektmodifikationen nur eingeschränkt interpretierbar und werden in der Übersicht nicht im Detail dargestellt.</p> <p>+ Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$).</p> <p>= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,05$).</p> <p>– Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$).</p>			

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche 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.

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 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung wurde eine direkt-vergleichende, randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Die **TRANSFORMS**-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der im Anwendungsgebiet erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der **TRANSFORMS**-Studie ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ (81).

In der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben statistisch signifikant überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m. Die Ergebnisse zeigen eine relevante Abschwächung von Symptomen der Erkrankung und eine relevante Vermeidung von Nebenwirkung. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann damit als beträchtlich eingestuft werden (36).

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, das Geschlecht, die Krankheits schwere, die vorangegangene Diagnostik oder durch Regions- und Ländereffekte. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 4-71: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben

Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.
Mortalität	
• Todesfälle gesamt	=
Morbidität	
Krankheitsschübe	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe zu Monat 12	+
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	=
Behinderungsprogression (EDSS)	
• Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12	=
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	
• Gesamt (MSFC-z)	=
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	=
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	=
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	=
Fatigue	
• Krankheitsbedingte Fatigue (U-FIS)	=
Aktivitäten des täglichen Lebens	
• PRIMUS-Activities-Score	=
Unerwünschte Ereignisse	
• UE	=
• SUE	=
• Abbruch wegen UE	=
• Relevante UE: grippeähnliche Symptome	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• EQ-5D-Indexwert	=
• EQ-5D-VAS	=
• PRIMUS-QoL	=
+ Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$).	
= kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a ($p > 0,05$).	
- Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$).	

Daten für die Subpopulation B2 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben, konnten nicht vorgelegt werden. Direkt-vergleichende Daten konnten nicht erhoben werden, da eine vergleichende Studie mit Glatirameracetat von der zuständigen Ethikkommission nicht positiv votiert wurde. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da auf Basis der

verfügbaren Publikationen keine für die Subpopulation spezifischen Daten extrahierbar waren. Die Anzahl der Patienten mit anderen Vortherapien als IFN-beta oder Glatirameracetat war in der TRANSFORMS-Studie äußerst gering, eine Auswertung in der relevanten Subpopulation damit nicht möglich.

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 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben (B1).	beträchtlich
RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben (B2).	nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁵) 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.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

TRANSFORMS – CFTY720D2302 (39, 41); Studienregistereinträge: Clinicaltrials [NCT00340834] (42); ICTRP: [NCT00340834] (43); [EUCTR2006-000704-17] (44); EUCTR ID: [2006-000704-17] (45); Pharmnet ID: [2006-000704-17] (46); Publikationen: Cohen et al., 2010 Cohen et al., 2013; Agius et al., 2014; Martinez et al., 2014 (55-63).

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-082. Datum des Gesprächs: 12. August 2015. 2015.
2. Arnold DL, Li D, Hohol M, Chakraborty S, Chankowsky J, Alikhani K, Duquette P, Bhan V, Monanera W, Rabinovitch H, Morrish W, Vandorpe R, Guilbert F, Traboulsee A, Kremenchutzky M. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2015;1:1-9.
3. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon-beta: is there a role for MRI? *Neurology*. 2014;82(3):248-54.
4. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009;8(6):545-59.
5. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, Freedman M, Gebeily S, Gouider R, Havrdova E, Jakab G, Karabudak R, Miller A, International Working Group for Treatment Optimization in MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol*. 2006;13(1):61-71.
6. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16(11):1202-9.
7. Gallo P, Van Wijmeersch B. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur J Neurol*. 2015;22 Suppl 2:14-21.
8. Dorr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Current treatment options in neurology*. 2015;17(6):354.
9. Romeo M, Martinelli V, Rodegher M, Perego E, Maida S, Sormani MP, Comi G, San Raffaele Multiple Sclerosis Clinical Group. Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon-beta in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):973-80.
10. Freedman MS. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon-beta therapy. *Eur J Neurol*. 2014;21(3):377-87, e18-20.

11. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(5):566-76.
12. Rio J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Castillo J, Auger C, Nos C, Comabella M, Tur C, Vidal A, Montalban X. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. *Mult Scler.* 2014;20(12):1602-8.
13. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, Rudick RA. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol.* 2013;73(1):95-103.
14. Romeo M, Martinelli-Boneschi F, Rodegher M, Esposito F, Martinelli V, Comi G, San Raffaele Multiple Sclerosis Clinical Group. Clinical and MRI predictors of response to interferon-beta and glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2013;20(7):1060-7.
15. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Stromillo M, Montalban X, De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(5):605-12.
16. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-beta in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(9):504-12.
17. Horakova D, Kalincik T, Dolezal O, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z, Havrdova E. Early predictors of non-response to interferon in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(6):390-7.
18. Killestein J, Polman CH. Determinants of interferon beta efficacy in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(4):221-8.
19. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Switching to second-line therapies in interferon-beta-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *European neurology.* 2009;61(3):177-82.
20. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalban X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler.* 2009;15(7):848-53.
21. Durelli L, Barbero P, Bergui M, Versino E, Bassano MA, Verdun E, Rivoiro C, Ferrero C, Picco E, Ripellino P, Giuliani G, Montanari E, Clerico M, Italian Multiple Sclerosis Study Group. MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to interferon beta treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):646-51.
22. Rio J, Rovira A, Tintore M, Huerga E, Nos C, Tellez N, Tur C, Comabella M, Montalban X. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2008;14(4):479-84.
23. Freedman MS, Forrester FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a: analysis of the PRISMS study. *Mult Scler.* 2008;14(9):1234-41.
24. Fromont A, Debouverie M, Le Teuff G, Quantin C, Binquet C, Moreau T. Clinical parameters to predict response to interferon in relapsing multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2008;31(3):150-6.
25. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, Antonelli G, Bastianello S, Pozzilli C. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(3):287-93.

26. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Response to interferon-beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparison of different clinical criteria. *Mult Scler.* 2006;12(3):281-6.
27. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, Renoux C, Confavreux C. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology.* 2003;61(2):184-9.
28. NeuroTransData. Analyse der Vorbehandlungsdauer vor Umstellung der Therapie. 2015.
29. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Ergänzung 2014 der Online-Ausgabe. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.08.2014; abgerufen am 21.02.2015]; Abrufbar unter: www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html.
30. European Medicines Agency. EPAR Tysabri - Scientific Discussion Procedure No. 000603/WC500044690. Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf.
31. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr., Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
32. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/002202/II/0034. 2015.
33. Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P, Durelli L, Ford C, Giovannoni G, Halper J, Harris C, Herbert J, Li D, Lincoln JA, Lisak R, Lublin FD, Lucchinetti CF, Moore W, Naismith RT, Oehninger C, Simon J, Sormani MP. Use of Magnetic Resonance Imaging as Well as Clinical Disease Activity in the Clinical Classification of Multiple Sclerosis and Assessment of Its Course: A Report from an International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010. *International journal of MS care.* 2012;14(3):105-14.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-098. Datum des Gesprächs: 04. Dezember 2013. 2013.
35. Ethikkommission des Landes Berlin. Stellungnahme der Ethik-Kommission (zur Studie CFTY720DDE23). 2014.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_TrG.pdf.
37. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.2. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
38. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011. 2007.
39. Novartis. FTY720D2302 (TRANSFORMS): A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a

(Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase [Studienbericht]. 2008.

40. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.

41. Novartis. FTY720D2302 (TRANSFORMS): Zusatzauswertungen zur Subpopulation B1. 2015.

42. Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) (CFTY720D2302). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 14.02.2015]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834>.

43. Novartis. NCT00340834 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00340834>.

44. Novartis. EUCTR2006-000704-17 - A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon b-1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-gb>.

45. Novartis. 2006-000704-17 - A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon beta-1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2011 [Zuletzt aktualisiert 26.07.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE.

46. Novartis. 2006-000704-17 - A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon beta-1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase (CFTY720D2302). 2011 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2011; abgerufen am 18.02.2015]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

47. Novartis. NCT01633112 (clinicaltrials.gov) - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2015 [Zuletzt aktualisiert 01.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112>.

48. Novartis. NCT01633112 (ICTRP) - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112>.

49. Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2015; abgerufen am 21.10.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501>.

50. Novartis. EUCTR2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and

safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2012; abgerufen am 22.10.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT>.

51. Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.01.2012; abgerufen am 22.10.2015]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19.

52. Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2015; abgerufen am 22.10.2015]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

53. Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.08.2015; abgerufen am 22.09.2015]; Abrufbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596>.

54. Novartis. NCT01623596 (ICTRP) - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2015 [Zuletzt aktualisiert 31.08.2015; abgerufen am 22.09.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596>.

55. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.

56. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Haring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol*. 2013;260(8):2023-32.

57. Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2014;20(5):446-51.

58. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA, Group TS. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011;10(6):520-9.

59. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung HP, Comi G, Barkhof F, von RP, Meng X, Grinspan A, Hashmonay R, Cohen JA. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon (beta)-1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(3):355-63.

60. Kappos L, Cohen J, Collins W, de Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, von Rosenstiel P, Francis G. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(4):494-504.
61. DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D, Collins W, Kappos L. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(5):629-38.
62. Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemporary clinical trials*. 2015;41:69-74.
63. Martinez ARC, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and Safety of Fingolimod in Hispanic Patients with Multiple Sclerosis: Pooled Clinical Trial Analyses. *Advances in Therapy*. 2014;31(10):1072-81.
64. Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Haring DA, de Vera A, von Rosenstiel P, Bright JR, Francis G, Cohen JA. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(8):784-93.
65. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
66. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland: Ausweitung des Projektes 2005/2006. *DtschArzteblInt*. 2008;105(7):113-9.
67. Khil L, Flachenecker P, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Rieckmann P. Update on the German MS Register - Immunotherapy and drug discontinuation. 2009.
68. Amato MP, Grimaud J, Achiti I, Bartolozzi ML, Adeleine P, Hartung HP, Kappos L, Thompson A, Trojano M, Vukusic S, Confavreux C. European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251(12):1472-80.
69. Syndulko K, Ke D, Ellison GW, Baumhefner RW, Myers LW, Tourtellotte WW. Comparative evaluations of neuroperformance and clinical outcome assessments in chronic progressive multiple sclerosis: I. Reliability, validity and sensitivity to disease progression. *Multiple Sclerosis Study Group. Mult Scler*. 1996;2(3):142-56.
70. Fischer JSJ, A.J.; Kniker, J.E.; Rudick, R.A.; Cutter, G. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Administration and scoring manual (revised, October 2001): National Multiple Sclerosis Society; 2001.
71. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler*. 2002;8(5):359-65.
72. Fisk JD RP, Ross L, et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*. 1994;18:S79-S83.
73. Hobart J, Cano S, Baron R, Thompson A, Schwid S, Zajicek J, Andrich D. Achieving valid patient-reported outcomes measurement: a lesson from fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(13):1773-83.
74. Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. The development and validation of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). *Mult Scler*. 2009;15(10):1228-38.
75. Novartis. CFTY720D2302 Questionnaire mFIS.

76. Twiss J, Doward LC, McKenna SP, Eckert B. Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS). *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:117.
77. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Eckert BJ. The development of patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Mult Scler*. 2009;15(9):1092-102.
78. McKenna SP, Doward LC, Twiss J, Hagell P, Oprandi NC, Fisk J, Grand'Maison F, Bhan V, Arbizu T, Brassat D, Kohlmann T, Meads DM, Eckert BJ. International development of the patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(8):946-51.
79. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43.
80. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005;14(6):1523-32.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 19. Juni 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2014 B1 in Kraft getreten am 19. November 2014. 2014.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – 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

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelThema: Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler SkleroseDatenbanken: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials (keine generellen Einschränkungen)Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations/MEDLINE Daily Update	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2015	
Zeitsegment	1946 to October Week 2 2015 / October 15, 2015	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fingolimod/	0
2	fingolimod.mp.	1693
3	fty720.mp.	1224
4	fty 720.mp.	61
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	1
7	tdi132.mp.	0
8	tdi 132.mp.	0
9	gilenia.mp.	1
10	gilenya.mp.	82
11	imusera.mp.	1
12	162359-56-0.rn.	0
13	162359-56-9.rn.	0
14	3QN8BYN5QF.rn.	1324
15	or/1-14	1968
16	exp multiple sclerosis/	48687
17	multiple sclerosis.mp.	63050
18	exp myelitis, transverse/	2647
19	demyelinating diseases/	10416
20	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	1604
21	exp neuromyelitis optica/	1645
22	devic.ti,ab.	109
23	devics.ti,ab.	291
24	demyelinat*.ti,ab.	23900
25	neuromyelitis.ti,ab.	2060
26	encephalomyelitis.ti,ab.	15770
27	optic neuritis.ti,ab.	4219
28	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	1505
29	or/16-28	95266
30	randomized controlled trial.pt.	414159
31	randomized.mp.	635377
32	placebo.mp.	174356
33	or/30-32	688113
34	15 and 29 and 33	101

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 October 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fingolimod/	5001
2	fingolimod.mp.	5113
3	fty720.mp.	1821
4	fty 720.mp.	1895
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	1
7	tdi132.mp.	0
8	tdi 132.mp.	0
9	gilenia.mp.	11
10	gilenya.mp.	485
11	imusera.mp.	4
12	162359-56-0.rn.	3858
13	162359-56-9.rn.	0
14	or/1-13	5226
15	exp encephalomyelitis/	6548
16	exp demyelinating disease/	123647
17	exp myelo optic neuropathy/	4695
18	exp multiple sclerosis/	91175
19	multiple sclerosis.mp.	99633
20	devic.ti.ab.	223
21	devics.ti.ab.	426
22	neuromyelitis.ti.ab.	4033
23	demyelinat*.ti.ab.	33049
24	encephalomyelitis.ti.ab.	18572
25	or/15-24	151946
26	random:.tw.	1031295
27	placebo:.mp.	362043
28	double-blind:.tw.	162072
29	or/26-28	1256760
30	14 and 25 and 29	752

Datenbank		COCHRANE Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		16.10.2015
Zeitsegment		1991 - September 2015
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fingolimod/	0
2	fingolimod.mp.	166
3	fty720.mp.	87
4	fty 720.mp.	1
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	0
7	tdi132.mp.	0
8	tdi 132.mp.	0
9	gilenia.mp.	0
10	gilanya.mp.	7
11	imusera.mp.	0
12	162359-56-0.rm.	0
13	162359-56-9.rm.	0
14	3QN8BYN5QF.rm.	0
15	or/1-14	205
16	exp multiple sclerosis/	1579
17	demyelinating diseases/	57
18	myelitis, transverse/	5
19	exp optic neuritis/	88
20	encephalomyelitis, acute disseminated/	3
21	multiple sclerosis.mp.	4271
22	demyelinating disease*	159
23	transverse myelitis	8
24	neuromyelitis optica	17
25	optic neuritis	203
26	(disseminated adj4 encephalomyelitis).mp.	12
27	devic.mp.	1
28	devics.mp.	1
29	or/16-28	4472
30	15 and 29	137

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.10.2015	
Zeitsegment	2005 – September 2015	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fingolimod/	0
2	fingolimod.mp.	17
3	fty720.mp.	3
4	fty 720.mp.	2
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	0
7	tdi132.mp.	0
8	tdi 132.mp.	0
9	gilenia.mp.	0
10	gilenya.mp.	3
11	imusera.mp.	0
12	162359-56-0.rn.	0
13	162359-56-9.rn.	0
14	3QN8BYN5QF.rn.	0
15	or/1-14	18

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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. 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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelThema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS) [CONDITIONS] AND (fingolimod OR gilenya OR gilenia OR FTY720 OR FTY 720) [INTERVENTIONS]
Treffer	62

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	(multiple sclerosis OR MS) [CONDITION] AND (fingolimod OR FTY720 OR FTY 720 OR Gilenya) [INTERVENTION]
Treffer	65

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	(gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [TITLE] OR (gilen?a OR fty?720 OR fingolimod) [ACTIVE SUBSTANCE]
Treffer	24

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	gilen*a OR fty720 OR fingolimod OR fty*720
Treffer	47

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
(1)	Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and mixed treatment comparison. Current Medical Research and Opinion. 2014;30(4):613-27.	andere Population (Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(2)	Fahrbach K, Huelin R, Martin AL, Kim E, Dastani HB, Rao S, et al. Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: A systematic literature review and regression analysis. BMC Neurology. 2013;13.	andere Intervention (Analyse von zugelassenen DMTs zusammen)
(3)	Sobieraj DM. New molecular entity. Formulary. 2013;48(7):230-1.	andere Intervention (Diclegis)
(4)	Chamberlin KW. New molecular entity. Formulary. 2013;48(8):256-7.	andere Intervention (Tecfidera)
(5)	Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, Fabjan TH, Ledinek AH, Jakab G, et al. How does fingolimod (gilenya) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis? Frontiers in Neurology. 2013;4 MAY.	anderer Publikationstyp (narrativer Review)
(6)	Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M,	andere Population

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 2013;38(6):433-9.	(Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(7)	Hussar DA, Polyak G. Lorcaserin, dimethyl fumarate, and bedaquiline fumarate. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> . 2013;53(3):328-34.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(8)	Fox RJ. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first-line therapy for MS: Yes. <i>Multiple Sclerosis</i> . 2013;19(1):24-5.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(9)	Cutter GR, Wang G. Cost-effectiveness analyses Beauty and the beast? <i>Neurology: Clinical Practice</i> . 2013;3(5):436-9.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(10)	Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, Reder AT, Francis G, Collins W, et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. <i>Ophthalmology</i> . 2013;120(7):1432-9.	andere Endpunkte (Augenuntersuchungen)
(11)	Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. <i>Clinical Immunology</i> . 2012;142(1):15-24.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(12)	Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2012;34(4):857-69.e9.	andere Population (Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(13)	He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2012;12(100909747):CD009882.	andere Intervention (Teriflunomid)
(14)	Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-	andere Population (Subpopulationen werden nicht

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Current Medical Research and Opinion. 2012;28(5):767-80.	abgebildet)
(15)	Anonym. Fingolimod for multiple sclerosis. Drug and Therapeutics Bulletin. 2012;50(2):18-20.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(16)	Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: Summarising current information by network meta-analysis. European Journal of Clinical Pharmacology. 2012;68(4):441-8.	andere Population (Subpopulationen werden nicht abgebildet)
(17)	Frohman EM, Greenberg BM, Ratchford J, Zivadinov R. Addressing the challenges in risk assessment and risk management in multiple sclerosis. Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine. 2012;12(1):6-16.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(18)	Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. P and T. 2012;37(3):175-84.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(19)	Mehling M, Hilbert P, Fritz S, Durovic B, Eichin D, Gasser O, et al. Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. Annals of Neurology. 2011;69(2):408-13.	andere Vergleichstherapie (keine)
(20)	Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on gilenya (fingolimod; FTY720). ACS Chemical Neuroscience. 2011;2(3):116-7.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(21)	Huggins A, Sergott RC. Background and rationale for mechanism of action, efficacy, and safety of fingolimod (Gilenya), the first oral therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: With special emphasis upon visual safety. Current Opinion in Ophthalmology. 2011;22(6):445-50.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(22)	Sharma S, Mathur AG, Pradhan S, Singh DB, Gupta S. Fingolimod (FTY720): First approved oral therapy for multiple sclerosis. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	2011;2(1):49-51.	
(23)	Rizvi SA. Disease modifying agents in the treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2011;40:131-56.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(24)	Filippi M. Multiple sclerosis in 2010: Advances in monitoring and treatment of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology. 2011;7(2):74-5.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(25)	Warnke C, Stuve O, Hartung HP, Fogdell-Hahn A, Kieseier BC. Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2011;7(1):519-27.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(26)	Novartis. NCT01333501 - A 18-month, Open-label, Rater-blinded, Randomized, Multi-center, Active-controlled, Parallel-group Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Fingolimod in Comparison to Interferon Beta 1b in Treating the Cognitive Symptoms Associated to Relapsing-remitting Multiple Sclerosis and to Assess Possible Relationship of These Effects to Regional Brain Atrophy (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01333501 .	abgeschlossen, aber noch keine Ergebnisse
(27)	Novartis. NCT01199861 - Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.05.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01199861 .	andere Endpunkte (Immunantwort)
(28)	Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	16.01.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01201356 .	
(29)	Anonym. Fingolimod (Gilenya): An oral sphingosine 1-phosphate receptor modulator. Formulary. 2010;45(12).	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(30)	Miravalle A, Corboy JR. Therapeutic options in multiple sclerosis: Five new things. Neurology. 2010;75(18 SUPPL.1):S22-S7.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(31)	Hartung HP. High-dose, high-frequency recombinant interferon beta-1a in the treatment of multiple sclerosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2009;10(2):291-309.	andere Intervention (IFN beta-1a)
(32)	Hughes B. First oral therapies for multiple sclerosis anticipated. Nature Reviews Drug Discovery. 2009;8(11):831-3.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(33)	Heinzl S. Multiple sclerosis: New antibodies and oral drugs in sight. [German] Multiple sklerose: Neue antikörper und peroralia in sicht. Pharmazeutische Zeitung. 2009;154(25).	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(34)	Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS) (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289978 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(35)	Novartis. NCT00662649 - Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00662649 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(36)	Sorensen PS, Sellebjerg F. Oral fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. The Lancet. 2008;372(9648):1447-8.	andere Intervention (Fumarat)
(37)	Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: A novel immunosuppressant for multiple sclerosis. Annals of Pharmacotherapy.	andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm)

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	2007;41(10):1660-8.	
(38)	Rixon P. Multiple strategies pay off in MS. Good Clinical Practice Journal. 2007;14(7):24-5.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(39)	Miller D. Multiple sclerosis: new insights and therapeutic progress. Lancet Neurology. 2007;6(1):5-6.	anderer Publikationstyp (unsystematischer Review)
(40)	Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II) (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00355134 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(41)	Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. JAMA Neurology. 2015;72(1):31-9.	Review ohne zusätzlich relevante Studie
(42)	Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Advances in Therapy. 2014;31(11):1134-54.	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(43)	Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Haring DA, de VA, et al. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. Neurology. 2015;84(8):784-93.	andere Endpunkte (Korrelation zwischen Verlust von Gehirnvolumen und MRT-Krankheits-Charakteristika)
(44)	Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(9). 2015.	Review ohne zusätzlich relevante Studie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (clinicaltrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. NCT01199861 - Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.05.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199861 .	andere Studiendauer (3 Monate)
(2)	Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(3)	Novartis. NCT01127750 - Tolerability and Safety and Health Outcomes in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) Patients (CFTY720D2316). 2012 [Zuletzt aktualisiert 18.01.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127750 .	andere Studiendauer (4 Monate)
(4)	Novartis. NCT01497262 - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	andere Studiendauer (4 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(CFTY720D2325). 2015 [Zuletzt aktualisiert 17.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497262 .	
(5)	Novartis. NCT01490840 - Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490840 .	andere Intervention (körperliche Aktivität)
(6)	Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC) (CFTY720DRU01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(7)	Novartis. NCT00662649 - Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662649 .	andere Vergleichstherapie (Fingolimod)
(8)	Novartis. NCT01779934 - OL, Single-arm Extension Study to the Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg FTY720 Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (CFTY720D2306E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 22.04.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779934 .	andere Population (PPMS)
(9)	Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2012;	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978 .	
(10)	Novartis. NCT00731692 - FTY720 in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis (CFTY720D2306). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.04.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731692 .	andere Population (PPMS)
(11)	Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310166 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(12)	Novartis. NCT01499667 - Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod (CFTY720D2324). 2014 [Zuletzt aktualisiert 06.08.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499667 .	andere Studiendauer (32 Wochen)
(13)	Novartis. NCT00537082 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D1201). 2011 [Zuletzt aktualisiert 19.04.2011; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537082 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(14)	Charite University Berlin. NCT01790269 - Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. 2015 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(15)	Novartis. NCT00670449 - An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D1201E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2013; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter:	andere Vergleichstherapie (Fingolimod)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449 .	
(16)	Novartis. NCT00333138 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201). 2013 [Zuletzt aktualisiert 24.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333138 .	andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm)
(17)	Novartis. NCT01216072 - A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720DUS01). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(18)	Novartis. NCT01317004 - Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change (CFTY720DIT02). 2015 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(19)	Novartis. NCT01892722 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis (CFTY720D2311). 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722 .	andere Population (Patienten im Kindesalter)
(20)	Novartis. NCT01201356 - Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720D2399). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(21)	University at Buffalo. NCT02021162 - Open-label, Single-blinded, Observational, Prospective, 24-months, Longitudinal, Controlled Study to Assess the Efficacy of Gilenya® on Development of Thalamus Pathology and Cognitive Impairment in	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.07.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02021162 .	
(22)	Novartis. NCT01941004 - A 12 Month Study, With a 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-center Parallel-Groups, Treatment Phase Evaluating Efficacy and Safety of Fingolimod 0.5 mg and a 6-month, Open-label, Treatment Phase, in Chinese Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2315). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01941004 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(23)	Kuopio University Hospital. NCT01704183 - Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2014; abgerufen am 05.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(24)	Novartis. NCT01281657 - Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program (CFTY720D2399E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 05.09.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281657 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(25)	Heinrich-Heine University Duesseldorf. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(26)	University of Southern California. NCT01592097 - Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya (Fingolimod) in	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Relapsing Remitting Hispanic Multiple Sclerosis Forms (CFTY720DUS04T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2012; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592097 .	
(27)	Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596 .	abgeschlossen, aber noch keine Ergebnisse
(28)	Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442194 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(29)	Simnad V. NCT01811290 - A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.05.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811290 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(30)	Novartis. NCT01585298 - Study to validate telemetric ECG Systems for first Dose Administration of Fingolimod (START) (CFTY720DDE17). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585298 .	andere Studiendauer (1 Woche)
(31)	Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269 .	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(32)	Novartis. NCT01333501 - Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501 .	abgeschlossen, aber noch keine Ergebnisse
(33)	Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(34)	Novartis. NCT01436643 - Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression (CFTY720DDE06). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436643 .	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)
(35)	Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone (CFTY720D2312). 2015 [Zuletzt aktualisiert 01.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112 .	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)
(36)	Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(37)	Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.01.2014; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420055 .	andere Studiendauer (4 Monate)
(38)	Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2015 [Zuletzt aktualisiert 28.07.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02048072 .	(keine)
(39)	University Hospital Toulouse. NCT01981161 - Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01981161 .	andere Vergleichstherapie (Tysabri)
(40)	Novartis. NCT01709812 - Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS (CFTY720DDE19). 2014 [Zuletzt aktualisiert 29.09.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709812 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(41)	Charite University Berlin. NCT01647880 - MODification of VISual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2015 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880 .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(42)	Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578330 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(43)	Novartis. NCT01705236 - A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya (CFTY720DDE15TS). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705236 .	andere Intervention (optische Kohärenz-Tomographie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(44)	Northwestern University. NCT00273364 - Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. 2015 [Zuletzt aktualisiert 18.09.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364 .	andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri])
(45)	Novartis. NCT00785083 - A Study of the Effect of FTY720 on Pulmonary Function in Patients With Moderate Asthma (CFTY720D2102). 2009 [Zuletzt aktualisiert 08.05.2009; abgerufen am 04.10.2013]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785083 .	andere Population (Asthma)
(46)	Stony Brook University. NCT02141022 - Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya (CFTY720DUS26T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.11.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141022 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(47)	McGill University. NCT02137707 - Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With Gilenya (CFTY720DCA04T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137707 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(48)	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. NCT02193217 - A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193217 .	andere Population (gesunde Probanden)
(49)	Turku University Hospital. NCT02139696 - Sphingosine-1 Phosphate -Receptor Targeting and Microglial Activation. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2014; abgerufen am 16.10.2014]; Abrufbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139696 .	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(50)	Biogen. NCT02241785 - Natalizumab (BG00002) as an Efficacy Switch in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) After Failure on Other Therapies. 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02241785 .	andere Intervention (Tysabri)
(51)	Novartis. NCT02232061 - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02232061 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(52)	University of Southern California. NCT02225977 - Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya. 2015 [Zuletzt aktualisiert 27.05.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02225977 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(53)	University Hospital Basel. NCT02277964 - An Observational Study to Evaluate Disease Control, Safety and Immunological Changes in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Transferred From Previous Treatment With Natalizumab to Fingolimod. 2015 [Zuletzt aktualisiert 15.05.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277964 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(54)	Novartis. NCT02307838 - Long-term Follow-up at 10 Years of Patients Enrolled in the Fingolimod Phase II Program in Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201E2). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307838 .	andere Intervention (keine Intervention)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(55)	University of Colorado. NCT02307877 - Comparative Effectiveness of Long Term Fingolimod Versus Glatiramer Acetate on Brain Atrophy Rates, Cognition and Patient Reported Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307877 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(56)	University Hospital Muenster. NCT02325440 - A 32-week, Monocentric, Exploratory, Single Arm Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in Patients With RRMS Transferred From Previous Treatment With Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 19.12.2014; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325440 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(57)	Novartis. NCT02335892 - Patient Reported Outcomes With Fingolimod in Local Experience (PROFILE) (CFTY720DGB04). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2015; abgerufen am 02.02.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335892 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(58)	McGill University. NCT02408380 - Analysis of a Biomarker Signature in Patients With Multiple Sclerosis (MS) Treated With Gilenya (FTY720) (CFTY720DCA05T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.04.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408380 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(59)	Biogen. NCT02342704 - Impact of Natalizumab Versus Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Participants (REVEAL). 2015 [Zuletzt aktualisiert 23.07.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter:	andere Vergleichstherapie (Tysabri)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342704 .	
(60)	Novartis. NCT02373098 - Fingolimod Effect on Cytokine and Chemokine Levels (CFTY720DTR04). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373098 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(61)	Novartis. NCT02575365 - Effect of Fingolimod on Neurodegeneration, Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients (CFTY720DTR05). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2015; abgerufen am 20.10.2015]; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575365 .	andere Vergleichstherapie (keine)

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. EUCTR2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-SE .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(2)	Novartis. NCT00333138 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D2201). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00333138 .	andere Intervention (kein 0,5 mg Fingolimod-Arm)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(3)	Novartis. NCT00537082 - Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (CFTY720D1201). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00537082 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(4)	Novartis. NCT00670449 - An Extension Study of Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (CFTY720D1201E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00670449 .	andere Vergleichstherapie (Fingolimod)
(5)	Novartis. NCT01585298 - Study to validate telemetric ECG Systems for first Dose Administration of Fingolimod (START) (CFTY720DDE17). 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2015; abgerufen am 21.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01585298 .	andere Studiendauer (1 Woche)
(6)	Novartis. NCT00289978 - Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2301). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00289978 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(7)	Novartis. NCT00355134 - Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2309). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00355134 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(8)	Novartis. EUCTR2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled,	andere Vergleichstherapie (Fingolimod)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2012 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-SE .	
(9)	Novartis. EUCTR2007-002627-32 - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-CZ .	andere Population (PPMS)
(10)	Novartis. EUCTR2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2309). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-PL .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(11)	Novartis. EUCTR2010-019029-32 - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2316). 2012 [Zuletzt aktualisiert 22.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-DE .	andere Studiendauer (4 Monate)
(12)	Novartis. EUCTR2010-019028-30 - A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled study to evaluate the effect of	andere Studiendauer (3 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2320). 2012 [Zuletzt aktualisiert 23.05.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-FI .	
(13)	Novartis. EUCTR2010-020515-37 - long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.10.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FI .	andere Vergleichstherapie (keine)
(14)	Novartis. NCT01216072 - A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (CFTY720DUS01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01216072 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(15)	Novartis. EUCTR2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT .	abgeschlossen, aber noch keine Ergebnisse

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(16)	Novartis. NCT01281657 - Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program (CFTY720D2399E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01281657 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(17)	Novartis. NCT01285479 - Pregnancy Registry Trial (CFTY720D2404). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01285479 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(18)	Novartis. EUCTR2010-024017-31 - A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy (CFTY720DIT02). 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT .	andere Studiendauer (6 Monate)
(19)	Novartis. NCT01310166 - Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DDE01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01310166 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(20)	Novartis. EUCTR2011-001442-15 - A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod (CFTY720D2324). 2014 [Zuletzt aktualisiert 27.01.2014; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15 .	andere Studiendauer (32 Wochen)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>D=EUCTR2011-001442-15-DE.</u>	
(21)	Novartis. EUCTR2011-001692-39 - A study to evaluate the safety and tolerability of the combination of an antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001692-39-DE.	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)
(22)	Novartis. NCT01420055 - Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation (CFTY720DFR03). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01420055.	andere Studiendauer (4 Monate)
(23)	Novartis. NCT01442194 - Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies (CFTY720D2403). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01442194.	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(24)	Novartis. EUCTR2011-000770-60 - An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists (CFTY720DIT03). 2013 [Zuletzt aktualisiert 17.06.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000770-60-IT.	andere Vergleichstherapie (keine)
(25)	Novartis. EUCTR2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month	andere Intervention (körperliche Aktivität)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	optional extension phase (CFTY720DDE07). 2012 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002969-38-DE .	
(26)	Novartis. NCT01497262 - Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2325). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01497262 .	andere Studiendauer (4 Monate)
(27)	Novartis. NCT01498887 - Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy (CFTY720DES03). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498887 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(28)	Novartis. NCT01534182 - Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (CFTY720DRU01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01534182 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(29)	Novartis. EUCTR2011-001437-16 - A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2319). 2012 [Zuletzt aktualisiert 25.09.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(30)	Novartis. NCT01578330 - A 12 -Month, Open-	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 (CFTY720DTR01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01578330 .	(keine)
(31)	Novartis. EUCTR2012-000653-32 - A study to explore heart function during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE17). 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.07.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000653-32-DE .	andere Studiendauer (1 Woche)
(32)	Novartis. NCT01621269 - ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (CFTY720DDE12). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01621269 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(33)	MSN Laboratories. CTRI/2012/05/002703 - Bioequivalence study of Fingolimod 0.5 mg capsules. 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2015; abgerufen am 21.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002703 .	andere Population (gesunde Probanden)
(34)	Novartis. NCT01623596 - Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (CFTY720DUS09). 2015 [Zuletzt aktualisiert 31.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01623596 .	abgeschlossen, aber noch keine Ergebnisse
(35)	Novartis. NCT01633112 - MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone	keine Ergebnisse (rekrutierende Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(CFTY720D2312). 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112 .	
(36)	Charite Universitaet Berlin. EUCTR2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(37)	Charite Universitaetsmedizin Berlin. NCT01647880 - MODification of VIsual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). 2015 [Zuletzt aktualisiert 17.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01647880 .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(38)	Osvah Pharmaceutical. IRCT201112267419N4 - Randomized, open labeled, multicenter study evaluating safety Fingolide in patients with Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201112267419N4 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(39)	Novartis. EUCTR2012-000835-18 - A study to evaluate how safe and effective 0.5 mg FTY720 is in delaying disability progression if taken once daily, in patients with PPMS (CFTY720D2306E1). 2015 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2015; abgerufen am 21.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-SE .	andere Population (PPMS)
(40)	Novartis. EUCTR2012-002637-11 - A 6 months, multicenter study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-	andere Studiendauer (6 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 11.03.2013; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-002637-11-DE.</p>	
(41)	<p>Charite Universitaet Berlin. EUCTR2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.11.2014; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000411-91-DE.</p>	andere Vergleichstherapie (keine)
(42)	<p>Heinrich-Heine University Duesseldorf. NCT01755871 - Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01755871.</p>	andere Vergleichstherapie (keine)
(43)	<p>Novartis. EUCTR2011-005677-23 - Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 11.03.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-LT.</p>	andere Population (Patienten im Kindesalter)
(44)	<p>Novartis. EUCTR2012-005507-40 - Study to provide access to fingolimod to Multiple Sclerosis patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug (CFTY720DIT07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2014; abgerufen am 29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT.</p>	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(45)	Novartis. NCT01941004 - A 12 Month Study, With a 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-center Parallel-Groups, Treatment Phase Evaluating Efficacy and Safety of Fingolimod 0.5 mg and a 6-month, Open-label, Treatment Phase, in Chinese Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (CFTY720D2315). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01941004 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(46)	Turku University Hospital. EUCTR2013-004626-28 - Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? : 2013 [Zuletzt aktualisiert 23.12.2013; abgerufen am 21.02.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI .	andere Endpunkte (Mikroglia-Aktivierung)
(47)	Vehoff J. NCT02048072 - Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02048072 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(48)	Universitaetsklinikum Muenster. EUCTR2013-004616-21 - A study to assess immune function and typical disease characteristics in patients with multiple sclerosis, when switching from the medication Natalizumab to the medication Gilenya (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.03.2014; abgerufen am 05.05.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004616-21-DE .	andere Vergleichstherapie (keine)
(49)	Turku University Hospital. EUCTR2014-000296-12 - Kein Titel. 2014 [Zuletzt aktualisiert 28.04.2014; abgerufen am	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	29.08.2014]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000296-12-FI .	
(50)	McGill University. NCT02137707 - Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With GilenyaIGLOO. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137707 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(51)	Zenith Technology Corporation Limited. ACTRN12614000600640 - Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fasting conditions in healthy male and female volunteers 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000600640 .	andere Population (gesunde Probanden)
(52)	Zenith Technology Corporation Limited. ACTRN12614000599673 - Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule conducted under fed conditions in healthy male and female volunteers 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000599673 .	andere Population (gesunde Probanden)
(53)	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. NCT02193217 - A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Trial	andere Population (gesunde Probanden)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>ID=NCT02193217.</u>	
(54)	Novartis. NCT02232061 - Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod (CFTY720D2409). 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232061 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(55)	University of Southern California. NCT02225977 - Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya. 2015 [Zuletzt aktualisiert 08.06.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225977 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(56)	Novartis. EUCTR2013-002660-17 - Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis (CFTY720D2201E2). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-PT .	andere Intervention (keine Intervention)
(57)	Biogen. EUCTR2013-004622-29 - Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-IT .	andere Vergleichstherapie (Natalizumab)
(58)	VU University Medical Center. EUCTR2014-001012-19 - Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.01.2015; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Trial	anderer Studientyp (nicht-randomisierte Studie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>ID=EUCTR2014-001012-19-NL.</u>	
(59)	Kermanshah University of Medical Sciences. IRCT201406018323N10 - The evaluation of the efficacy and safety of oral fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201406018323N10 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(60)	Novartis. NCT02373098 - Effects of Fingolimod (Gilenya) on Cytokine and Chemokine Levels in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients (CFTY720DTR04). 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.03.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373098 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(61)	Northwestern University. NCT00273364 - Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. 2015 [Zuletzt aktualisiert 28.09.2015; abgerufen am 21.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00273364 .	andere Intervention (Stammzelltherapie)
(62)	Kuopio University Hospital. NCT01704183 - Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 23.09.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704183 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(63)	Zenith Technology Corporation Limited. ACTRN12615001055594 - Comparative bioequivalence study of a generic formulation of fingolimod capsule against the innovator fingolimod capsule in fasting healthy subjects. 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2015; abgerufen am 21.10.2015]; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001055594 .	andere Population (gesunde Probanden)

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. 2011-004160-30 - A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis (CFTY720D2205). 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.10.2014; abgerufen am 25.09.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004160-30 .	andere Population (Uveitis)
(2)	Novartis. 2011-001442-15 - A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multi-center, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720) (CFTY720D2324). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.11.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15 .	andere Studiendauer (32 Wochen)
(3)	Novartis. 2011-005677-23 - A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon b-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23 .	andere Population (Patienten im Kindesalter)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(4)	Novartis. 2012-002637-11 - A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002637-11 .	andere Studiendauer (6 Monate)
(5)	Novartis. 2012-000835-18 - Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000835-18 .	andere Population (PPMS)
(6)	Novartis. 2007-002627-32 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 18.12.2014; abgerufen am 25.09.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002627-32 .	andere Population (PPMS)
(7)	Novartis. 2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with	andere Studiendauer (6 Monate)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002969-38 .	
(8)	Novartis. 2010-020515-37 - A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety, tolerability and efficacy of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2010 [Zuletzt aktualisiert 13.09.2010; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020515-37 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(9)	Novartis. 2012-005507-40 - An open-label, single arm study to provide access to fingolimod to MS patients who completed fingolimod phase IIIb studies and who benefited from treatment with fingolimod or do not have suitable alternative treatment options, but do not have access to the reimbursed drug (CFTY720DIT07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.02.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005507-40 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(10)	Novartis. 2007-001714-16 - A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel, time-lagged, ascending, multi-centre, multiple-dose study to measure the magnitude and time course of the effect of FTY720 on FEV1 and other pulmonary function tests (FVC, FEF25-75%, and FEV1/FVC) in patients with moderate asthma (CFTY720D2102). 2008 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2008; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter:	andere Population (Asthma)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001714-16 .	
(11)	Novartis. 2012-000653-32 - A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000653-32 .	andere Studiendauer (1 Woche)
(12)	Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2009; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19 .	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(13)	Novartis. 2010-019029-32 - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2316). 2011 [Zuletzt aktualisiert 13.10.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019029-32 .	andere Studiendauer (4 Monate)
(14)	Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess	abgeschlossen, aber noch keine Ergebnisse

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2012 [Zuletzt aktualisiert 04.01.2012; abgerufen am 21.10.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19 .	
(15)	Novartis. 2012-002968-27 - A 48-week, double-blind, randomized, multi-center, parallelgroup study comparing structural changes in the retina and evolution of visual function after immediate versus delayed treatment with fingolimod in patients with acute demyelinating optic neuritis (CFTY720D2402). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.05.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002968-27 .	andere Population (Patienten mit akuter demyelinisierender optischer Neuritis)
(16)	Novartis. 2004-000664-27 - A 34 week, open label, single cohort, exploratory study to evaluate the effect of FTY720 on chronic Hepatitis C in patients who are non-responsive to, or intolerant of Interferon-based antiviral therapy (CFTY720A2219). 2005 [Zuletzt aktualisiert 11.05.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000664-27 .	andere Population (chronische Hepatitis C)
(17)	Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (CFTY720I2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	andere Population (Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie [CIDP])

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<u>005280-24.</u>	
(18)	Novartis. 2008-002096-27 - A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2309). 2011 [Zuletzt aktualisiert 21.06.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27.	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(19)	Novartis. 2010-019028-30 - A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebo controlled study to evaluate the effect of treatment with fingolimod on the immune response following seasonal influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2320). 2011 [Zuletzt aktualisiert 17.05.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019028-30.	andere Studiendauer (3 Monate)
(20)	Novartis. 2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2008 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2008; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24.	andere Vergleichstherapie (Placebo)
(21)	Novartis. 2004-000655-41 - A one-year,	andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<p>multicenter, open-label, feasibility study to evaluate the safety and the efficacy of FTY720 5mg introduction and CNI elimination in adult maintenance renal transplant recipients maintained on a triple immunosuppressive regimen with either MPA or mTOR inhibitor (CFTY720A2308). 2005 [Zuletzt aktualisiert 01.12.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000655-41.</p>	(Nierentransplantat-Empfänger)
(22)	<p>Novartis. 2010-024017-31 - A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/day in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who are candidates for MS therapy change from Previous Disease Modifying Therapy (CFTY720DIT02). 2011 [Zuletzt aktualisiert 15.03.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31.</p>	andere Studiendauer (6 Monate)
(23)	<p>Charite Universitaet Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004787-30.</p>	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(24)	<p>Novartis. 2004-004958-63 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo</p>	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	adult renal transplant recipients (CFTY720 0125E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 04.08.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004958-63 .	
(25)	Novartis. 2005-000350-69 - A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A2302E01). 2006 [Zuletzt aktualisiert 09.05.2006; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000350-69 .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(26)	Novartis. 2004-000587-26 - A 24-month Extension to a one-year, multicentre, double-blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the safety and efficacy of two doses of FTY720 combined with full-dose Neoral and steroids versus Cellcept combined with full-dose Neoral and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A2218E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 09.09.2005; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000587-26 .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(27)	Charite Universitaet Berlin. 2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.02.2013; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000411-91 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(28)	Novartis. 2004-004377-28 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A0124E1). 2006 [Zuletzt aktualisiert 27.05.2006; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004377-28 .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(29)	Novartis. 2011-003484-30 - A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in naive patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or glatiramer acetate, based on the presence of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DES03). 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.04.2012; abgerufen am 09.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30 .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(30)	Simula S. 2012-002694-66 - Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in MS-patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert 12.10.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002694-66 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(31)	Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2011 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39 .	
(32)	Sheffield Teaching Hospitals. 2012-004165-41 - Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.11.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004165-41 .	andere Intervention (Stammzelltherapie vs. Standardtherapie [IFN, GA, Gilenya, Tysabri])
(33)	Novartis. 2011-001437-16 - A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2319). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16 .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(34)	Turku University Hospital. 2013-004626-28 - Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? : 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.12.2013; abgerufen am 19.02.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 .	andere Endpunkte (Mikroglia-Aktivierung)
(35)	Novartis. 2011-000770-60 - An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists (CFTY720DIT03). 2011 [Zuletzt aktualisiert 01.09.2011; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	andere Vergleichstherapie (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2011-000770-60 .	
(36)	Turku University Hospital. 2014-000296-12 - Can the activity of microglia tissue in the brain of an MS patient be reduced by affecting the S1P receptors? A PET study using the [11C]PK11195 radioligand. 2014 [Zuletzt aktualisiert 15.04.2014; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000296-12 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(37)	Novartis. 2009-011888-37 - A 1-year, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of zoledronic acid 5 mg (Aclasta) on bone mineral density in patients with multiple sclerosis followed by a 1-year open-label treatment phase (CZOL446HDE40). 2012 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011888-37 .	andere Intervention (Aclasta)
(38)	Avanir Pharmaceuticals. 2011-002178-22 - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-arm, Multicenter, Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of Three Dose Levels of AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine) in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis. 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2012; abgerufen am 08.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22 .	andere Intervention (AVP-923)
(39)	Merck Serono. 2013-004450-21 - Multicenter, open-label, 12 weeks, phaseIV pRospective randomized study aimed at evaLuating whether sc IFN beta 1a (Rebif) administered In the morning may affEct the severity of Flu-like	andere Intervention (IFN beta-1a)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	syndrome and patient perceived invisible symptoms in subjects with relapsing multiple sclerosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.02.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004450-21 .	
(40)	Biogen. 2013-001656-35 - A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Real World Setting (PROTEC). 2014 [Zuletzt aktualisiert 07.04.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001656-35 .	andere Intervention (BG-12)
(41)	Universitaetsklinikum Muenster. 2013-004616-21 - A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 07.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(42)	Novartis. 2014-001241-24 - Long-term, open-label, multicenter study assessing long-term cardiovascular risks in patients treated with fingolimod (CFTY720D2409). 2014 [Zuletzt aktualisiert 30.07.2014; abgerufen am 15.10.2014]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001241-24 .	andere Vergleichstherapie (keine)
(43)	Novartis. 2013-002660-17 - Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the	andere Intervention (keine)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis (CFTY720D2201E2). 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.04.2014; abgerufen am 25.09.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002660-17 .	Intervention)
(44)	Biogen. 2013-004622-29 - A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. 2014 [Zuletzt aktualisiert 20.11.2014; abgerufen am 25.09.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29 .	andere Vergleichstherapie (Tysabri)
(45)	VU University Medical Center. 2014-001012-19 - Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis (CFTY720DNL02T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.12.2014; abgerufen am 03.02.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19 .	anderer Studientyp (nicht-randomisierte Studie)
(46)	Biogen. 2013-005586-39 - A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya to Natalizumab in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS). 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.01.2015; abgerufen am 25.09.2015]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39 .	andere Intervention (Tysabri)

Thema:

Fingolimod: Randomisierte kontrollierte Studien bei Multipler Sklerose (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	<p>Universitaetsklinikum Muenster. 2013-004616-21 - A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous treatment with Natalizumab to Gilenya (Fingolimod) (CFTY720D2415T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Vergleichstherapie (keine)
(2)	<p>Novartis. 2011-004160-30 - A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety, tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis (CFTY720D2205). 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Population (Uveitis)
(3)	<p>Novartis. 2012-002968-27 - A 48-week, double-blind, randomized, multi-center, parallelgroup study comparing structural changes in the retina and evolution of visual function after immediate versus delayed treatment with fingolimod in patients with acute demyelinating optic neuritis (CFTY720D2402). 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Population (akute demyelinisierende optische Neuritis)
(4)	<p>Novartis. 2011-005677-23 - A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlledstudy to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon beta-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis (CFTY720D2311). 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.</p>	andere Population (Patienten im Kindesalter)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(5)	Charite Universitaet Berlin. 2012-000411-91 - Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.02.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(6)	Novartis. 2012-000835-18 - Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306E1). 2013 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (PPMS)
(7)	Novartis. 2012-002637-11 - A 6 months, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720DDE19). 2012 [Zuletzt aktualisiert 16.10.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (6 Monate)
(8)	Novartis. 2011-005280-24 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod administered orally once daily versus placebo in patients with	andere Population (Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie [CIDP])

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (CFTY720I2201). 2012 [Zuletzt aktualisiert 29.08.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(9)	Charite Universitaet Berlin. 2011-004787-30 - Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.10.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Endpunkte (ophthalmologische Endpunkte)
(10)	Novartis. 2012-000653-32 - A 1-week, open-label, multi-center study to explore conduction abnormalities during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (START) (CFTY720DDE17). 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (1 Woche)
(11)	Neuroimmunology University of Rostock. 2012-001002-15 - Cell type-specific analysis of the mRNA and miRNA expression in blood samples of multiple sclerosis patients before and during immune-modulatory treatment (CFTY720DDE14T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 17.04.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	anderer Studientyp (Beobachtungsstudie)
(12)	Novartis. 2010-023023-19 - A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess	abgeschlossen, aber noch keine Ergebnisse

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	possible relationship of these effects to regional brain atrophy (CFTY720DIT01). 2015 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2015; abgerufen am 25.09.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(13)	Novartis. 2011-002969-38 - A 6-month, multicenter, randomized, controlled parallel group study to evaluate the effect of physical training on fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (Gilenya), followed by a 6 month optional extension phase (CFTY720DDE07). 2014 [Zuletzt aktualisiert 14.07.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (6 Monate)
(14)	Novartis. 2011-001442-15 - A 32-week, patient- and rater-blinded, randomized, multi-center, parallel-group study to evaluate disease control and safety in patients with relapsing remitting multiple sclerosis transferred from previous treatment with natalizumab to fingolimod (FTY720) (CFTY720D2324). 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.11.2012; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (32 Wochen)
(15)	Novartis. 2011-001692-39 - A 21-week, multicenter, open label study to evaluate the safety and tolerability profile of the combination of a SSRI or SNRI antidepressive therapy with oral fingolimod in the treatment of RRMS patients with mild to moderate depression (CFTY720DDE06). 2013 [Zuletzt aktualisiert 02.09.2013; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Intervention (Kombinationstherapie Fingolimod und Antidepressiva)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	pruefungen/index.htm .	
(16)	Novartis. 2010-020515-37 - A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term, safety, tolerability and efficacy of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with multiple sclerosis (CFTY720D2399). 2010 [Zuletzt aktualisiert 13.09.2010; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Vergleichstherapie (keine)
(17)	Novartis. 2010-019029-32 - A 4-month, open-label, multi-center study to explore tolerability and safety and health outcomes of FTY720 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (CFTY720D2316). 2011 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2011; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Studiendauer (4 Monate)
(18)	Novartis. 2007-002627-32 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (CFTY720D2306). 2014 [Zuletzt aktualisiert 26.08.2014; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (PPMS)
(19)	Novartis. 2005-000365-19 - A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301). 2009 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2009; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	
(20)	Novartis. 2005-000350-69 - A two-year extension to a one-year, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the safety and efficacy of FTY720 combined with tacrolimus and steroids versus MMF (Cellcept) combined with tacrolimus and steroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720A2302E01). 2005 [Zuletzt aktualisiert 20.10.2005; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(21)	Novartis. 2004-004958-63 - A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of FTY720 combined with reduced-dose or full-dose Neoral and corticosteroids versus mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) combined with full-dose Neoral and corticosteroids, in de novo adult renal transplant recipients (CFTY720 0125E1). 2005 [Zuletzt aktualisiert 21.09.2005; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Population (Nierentransplantat-Empfänger)
(22)	Novartis. 2007-004122-24 - An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo- controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CFTY720D2301E1). 2011 [Zuletzt aktualisiert 14.06.2011; abgerufen am 14.01.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Vergleichstherapie (Placebo)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	pruefungen/index.htm .	
(23)	Biogen. 2013-005586-39 - A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate Switching from BRACET/Gilenya to Natalizumabin Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS). 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.01.2015; abgerufen am 25.09.2015]; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	andere Intervention (Tysabri)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 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 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CFTY720D2302 TRANSFORMS (CONSORT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die TRANSFORMS-Studie war angelegt, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod (Gilenya®) im Vergleich zu IFN-beta 1a (Avonex®) bei Patienten mit RRMS über 12 Monate zu untersuchen und außerdem Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod zu erheben (optionale Extensionsphase). Die Studie ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms, welches durchgeführt wurde, um die Zulassung zu erwirken und so Fingolimod der klinischen Anwendung weltweit zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war, die Überlegenheit von Fingolimod in Bezug auf die jährliche Schubrate nach 12 Monaten zu zeigen.</p> <p>Das sekundäre Hauptziel war, die Überlegenheit von Fingolimod hinsichtlich des Effektes auf die entzündliche Krankheitsaktivität (T2-Läsionen) und die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (gemessen anhand des EDSS) nach 12 Monaten zu zeigen.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a nach 12 Monaten • Beurteilung des Effektes von Fingolimod auf schubbezogene Parameter im Vergleich zu IFN-beta 1a (Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten) nach 12 Monaten • Beurteilung des Effektes von Fingolimod auf MRT Parameter der entzündlichen Krankheitsaktivität, Krankheitsausmaß und Gewebeerstörung im Vergleich zu IFN-beta 1a nach 12 Monaten • PK/PD von Fingolimod für die Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte <p>Als zusätzliche Ziele werden beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Effektes von Fingolimod auf patientenberichtete Endpunkte (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Fatigue) im Vergleich zu IFN- β-1a nach 12 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Messung der Hirnatrophie nach 12 Monaten • Pharmakogenetische Analysen zur Identifizierung genetischer Faktoren, die mit MS in Verbindung stehen, das Ansprechen auf Fingolimod beeinflussen, Einfluss auf Wechselwirkungen haben oder mit einer Anfälligkeit für Nebenwirkungen in Zusammenhang stehen • Proteomisch/metabonomische Analysen
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der TRANSFORMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie über 12 Monate. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarmen Fingolimod 0,5 mg, Fingolimod 1,25 mg und INF-beta 1a 30 µg i.m. randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen des Prüfplans wurden in 10 Amendments dokumentiert. Die wesentlichen Inhalte waren:</p> <p>Amendment 1 Änderungen zum Protokoll der Extensionsphase</p> <p>Amendment 2 (nur Kanada) Anpassung der Ausschlusskriterien hinsichtlich der Leberwerte; zusätzliche Überwachung bei Patienten, die aufgrund von Lebererkrankungen die Therapie unterbrochen hatten</p> <p>Amendment 3 Verdeutlichung einzelner Aspekte des Studienprotokolls, Einführung zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen</p> <p>Amendment 4 (nur USA) Spezifizierungen zu ophthalmologischen Untersuchungen und Abbruchkriterien</p> <p>Amendment 5 (nur Ungarn) Abkopplung der Extensionsphase</p> <p>Amendment 6 Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien und Bewertung der Sicherheit</p> <p>Amendment 7 Einführung einer Selbstuntersuchung der Haut durch die Patienten</p> <p>Amendment 8 erneute Anleitung zum Umgang mit und Prävention von Infektionen; Anleitung zum Monitoring von Patienten mit diagnostiziertem Makulaödem</p> <p>Amendment 9 In Absprache mit EMA und FDA wurde für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte eine Adjustierung des Signifikanzniveaus (multiples Testproblem) eingeführt.</p> <p>Amendment 10 Einführen zusätzlicher Sicherheitsmaßnahmen im Nachgang zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 8, Änderung der Grenzwerte für Lymphopenien Keine sich aus den Amendments ergebene Änderung im Prüfplan hat einen relevanten Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p><u>Allgemein:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 55 Jahren. 2. Frauen im gebärfähigen Alter müssen <ul style="list-style-type: none"> - vor Eintritt in die doppelblinde Behandlungsphase einen negativen Schwangerschaftstest haben - während der Behandlung sowie 3 Monate nach deren Beendigung zwei effektive Arten der Kontrazeption anwenden (oder der Partner). Frauen, die sich bei Randomisierung seit 12 Monate in der Menopause befinden oder operativ sterilisiert wurden (Hysterektomie oder bilateral Oophorektomie), müssen keine Verhütungsmethode anwenden. 3. Schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme liegt vor. <p><u>Multiple Sklerose:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. MS-Diagnose entsprechend der 2005 überarbeiteten McDonald-Kriterien. 5. Schubförmig-remittierender Verlauf mit mindestens einem dokumentierten Schub im letzten oder zwei dokumentierten Schüben in den letzten beiden Jahren vor Randomisierung. 6. EDSS-Wert ≥ 0 und $\leq 5,5$. 7. Neurologisch stabil ohne Hinweis auf einen Schub oder Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb der 30 Tage vor Randomisierung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Manifestation der Multiplen Sklerose als RRMS. 2. Andere Autoimmunerkrankung als MS in der Vorgeschichte oder bekannter Immundefekt. 3. Epileptische Anfälle innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung 4. Malignität aktuell oder in der Vorgeschichte (Ausnahme: Erfolgreich behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut). 5. Bekannte oder neue Diagnose eines Diabetes mellitus (falls Blutzucker nüchtern ≥ 126 mg/dl oder ≥ 7 mmol/L bzw. zufällig ≥ 200 mg/dl oder $\geq 11,1$ mmol/L beim Screening wurde der Patient weitergehend auf Vorliegen eines Diabetes mellitus untersucht). 6. Diagnose eines Makulaödems während der Prä-Randomisierungsphase (Patienten mit Makulaödem in der Vorgeschichte durften unter der Voraussetzung, dass kein Makulaödem an der ophthalmologischen Screening-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorlag, teilnehmen).</p> <p>7. Aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion, Diagnose einer AIDS-, Hepatitis B oder C Infektion (definiert als positiver HIV-Antikörper-, Hepatitis-B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis-C-Antikörpertest).</p> <p>8. Patient erhielt totallymphatische Bestrahlung oder Knochenmarktransplantation.</p> <p>9. Patient wurde mit systemischen Kortikosteroiden oder adrenokortikotropen Hormonen (ACTH) innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung, Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, Immunglobulinen oder monoklonalen Antikörpern (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder irgendwann mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron behandelt.</p> <p>10. Jeglicher vom primären behandelnden Arzt als medizinisch instabil beurteilter Zustand.</p> <p>11. Irgendeine der folgenden kardiovaskulären Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss oder aktuell instabile ischämische Herzerkrankung - Angina Pectoris infolge von Koronarspasmus in der Vorgeschichte oder Raynaud-Syndrom in der Vorgeschichte - Herzversagen zur Zeit des Screenings (Grad III nach NYHAC) oder sonstige schwere Herzerkrankung (vom Prüfarzt festgestellt) - Herzstillstand in der Vorgeschichte, symptomatische Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom oder Sinoarterialer Herzblock in der Vorgeschichte oder positiver Tilt-Test zur Abklärung einer vasovagalen Synkope - Ruhepuls < 55 bpm vor Randomisierung - Aktueller oder früherer AV-Block Grad II oder Grad III oder erhöhter QTc-Intervall > 440 ms auf dem Screening-EKG - Arrhythmie, die aktuell mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Sotalol, Ibutilid, Azimilid, Dofetilid) behandelt werden muss - Unkontrollierte Hypertonie <p>12. Irgendeine der folgenden pulmonalen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Atemwegserkrankung oder pulmonale Fibrose - Tuberkulose, außer erfolgreich behandelte Tuberkulose in der Vorgeschichte oder prophylaktische Behandlung nach positiver PPD-Hautreaktion in der Vorgeschichte - Abnorme hochauflösende Computertomographie (HRCT) (oder Röntgenthorax falls HRCT aufgrund lokaler Verordnungen nicht erlaubt ist), die auf Vorliegen einer aktiven pulmonalen Erkrankung hinweist - Abnorme Lungenfunktionstests: FEV₁, FVC-Werte < 70% der prognostizierten Werte, D_LCO-Werte < 60%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der prognostizierten Werte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronische Asthmatherapie <p>13. Irgendeine der folgenden hepatischen Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekannter Alkoholmissbrauch, chronische Leber- oder Gallenerkrankung - Gesamtbilirubin oberhalb des Normbereichs, außer im Zusammenhang mit Gilbert-Syndrom - Konjugiertes Bilirubin oberhalb des Normbereichs - Alkalische Phosphatase mehr als 1,5 mal so hoch wie die obere Normgrenze - Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-aminotransferase (ALT) mehr als zweimal so hoch wie die obere Normgrenze - Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mehr als dreimal so hoch wie die obere Normgrenze <p>14. Einer der folgenden abnormen Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin > 1,7 mg/dL (150 µmol/L) - Anzahl weißer Blutkörperchen < 3,500/mm³ (< 3,5 x 10⁹/L) - Anzahl Lymphozyten < 800/mm³ (< 0,8 x 10⁹/L) <p>15. Irgendeine der folgenden neurologischen / psychischen Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere depressive Episode innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung - Relevante Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs oder der Patient ist selbstmordgefährdet nach Ansicht des Prüfarztes - Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte oder ein anderer Faktor (z. B. schwerwiegende psychiatrische Beschwerden), die die Fähigkeit des Patienten zur Kooperation und Compliance mit dem Studienablauf beeinträchtigen könnte - Progressive neurologische Erkrankung, außer MS, die die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnte oder der Einnahme von Medikamenten bedarf, die vom Studienprotokoll nicht erlaubt sind <p>16. Patient ist nicht in der Lage MRT-Aufnahmen machen zu lassen, einschließlich Klaustrophobie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-DTPA.</p> <p>17. Überempfindlichkeit gegenüber natürlichem oder rekombinantem Interferon beta, Humanalbumin oder einem anderen Bestandteil der Rezeptur.</p> <p>18. Teilnahme an einer anderen klinischen Forschungsstudie mit einer anderen Prüfsubstanz oder Therapie innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>19. Behandlung mit Fingolimod in der Vorgeschichte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 18 Ländern (172 Zentren) durchgeführt.
5	Interventionen	Prüfmedikation:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Fingolimod wurde als Kapsel zur oralen, einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 1,25 mg und 0,5 mg eingesetzt.</p> <p>Aktive Kontrolle:</p> <p>INF-beta 1a 30 µg wurde in Fertigspritzen zur intramuskulären (i.m.) Injektion einmal wöchentlich eingesetzt.</p> <p>Referenztherapie (Double-Dummy Design):</p> <p>Es wurden der Prüfmedikation entsprechende Placebo-Kapseln (ohne aktiven Wirkstoff) sowie der aktiven Kontrolle entsprechende Placebo-Fertigspritzen (ohne aktiven Wirkstoff) eingesetzt.</p> <p>Die Kapseln (Fingolimod und Placebo) waren ab Visite 3 (Beginn der doppelblinden Studienphase) einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit einzunehmen. Die Spritzen (IFN-beta 1a und Placebo) waren ab Visite 3 einmal wöchentlich intramuskulär zu verabreichen. Alle Patienten erhielten sowohl Tabletten als auch Fertigspritzen (Double-Dummy Design). Die Patienten wurden vom Zentrumspersonal hinsichtlich der Verabreichung der Spritzen instruiert und trainiert.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Zielkriterium war die jährliche Schubrate (annualized relapse rate [ARR]), definiert als Anzahl der Schübe pro Jahr.</p> <p>Die zwei wichtigsten sekundären Kriterien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Wirkung auf die entzündliche Erkrankung gemessen anhand der neuen / neu vergrößerten T2-Läsionen am Monat 12. - Die Zeit bis zur (nach 3 Monaten bestätigten) Behinderungsprogression gemessen über den EDSS innerhalb von 12 Monate. Eine bestätigte Behinderungsprogression war definiert als Anstieg um einen Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≤ 5 betrug, bzw. als ein Anstieg um einen halben Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert $\geq 5,5$ betrug. Die Verbesserung musste über 3 Monate hinweg ununterbrochen beobachtet werden. <p>Weitere sekundäre Zielkriterien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Schübe (bestätigte und unbestätigte) - Anteil der schubfreien Patienten - Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression - Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression, die seit der letzten Beobachtung besteht - Zeit bis zur schweren Behinderung (EDSS $\geq 6,0$) - EDSS - MSFC-z inkl. MSFC-Subskalen - Anteil der Patienten ohne neue / neu vergrößerte T2-Läsionen, Anteil der Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen, Volumen der Gd-anreichernden T1-Läsionen - Anteil der Patienten ohne neue Entzündungsaktivität (weder Gd-anreichernde T1- noch neue / neu vergrößerte T2-Läsionen) - Veränderung und prozentuale Veränderung des Volumens der T2-Läsionen bzw. der hypotensen T1-Läsionen, das normierte Gehirnvolumen an Baseline und prozentuale Veränderung im Gehirnvolumen (gemessen anhand struktureller Bildevaluierung unter Verwendung der SIENA-Methode [normalization of atrophy]).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Nach Diskussion mit EMA und FDA wurde die Auswertung der Zielkriterien nach Studienbeginn mit Amendment 9, das am 25 Juli 2008 (vor LPLV) in Kraft trat geändert. Als sekundäre Hauptzielkriterien wurden die Anzahl neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen und die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression ergänzt. Alle übrigen Zielkriterien wurden als sekundäre Zielkriterien analysiert.</p> <p>Das primäre Zielkriterium wurde nach Studienbeginn nicht geändert.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung basierte auf dem Wilcoxon-Test / Mann-Whitney-Rangsummentest zum Vergleich der Fingolimod-Gruppe (1,25 mg) mit der IFN-beta 1a-Gruppe.</p> <p>Basierend auf Daten der Studie CCFTY720D2201 und weiteren historischen Daten ergaben sich folgende Annahmen für die Fallzahlplanung: Die jährliche Schubrate für IFN-beta 1a 30µg bzw. Fingolimod 1,25 mg wurden auf 0,55 bzw. 0,33 angesetzt (relative Reduktion 40 %). Es wurde außerdem eine allgemeine Standardabweichung von 0.9 angenommen.</p> <p>Unter diesen Annahmen würden 368 Patienten pro Gruppe eine Power von 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 ergeben.</p> <p>In der Studie CCFTY720D2201 betrug die Abbrecherrate pro halbem Jahr ca. 8 %. Extrapoliert man diesen Wert auf die 12-monatige Studie und nimmt an, dass diese Patienten nicht in den Behandlungsvergleich einbezogen werden können, werden 57 Patienten (15,5 %) pro Gruppe hinzugefügt. Somit ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 1275 benötigten Patienten (425 Patienten pro Gruppe).</p> <p>Die Fallzahlberechnung wurde anhand der kommerziell erhältlichen Software nQuery (Version 5.0) durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden weder Zwischenanalysen der Wirksamkeitseindpunkte durchgeführt noch wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter unter Verwendung eines validierten Systems erstellt. Die Liste ordnet

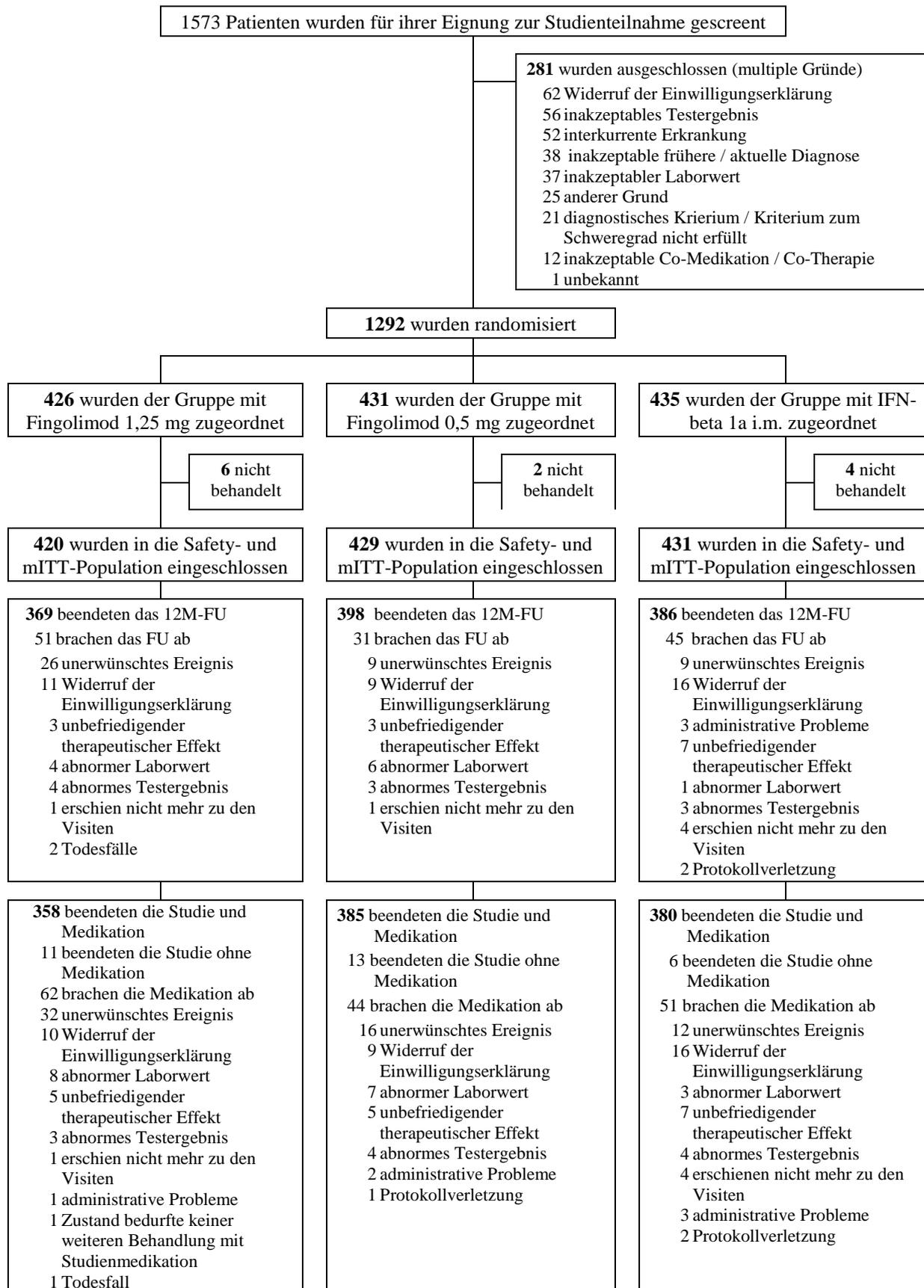
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die mit einem Behandlungsarm und einer Medikationsnummer verlinkt ist. Eine separate Medikationsrandomisierungsliste wurde unter der Verantwortlichkeit des Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems erstellt, welches die zufällige Zuteilung der Behandlungsarme zu den Randomisierungsnummern im vorgegebenen Verhältnis automatisch vornimmt. Das Randomisierungsschema wurde von der Biometrics Quality Assurance Group überprüft und von ihr nach Bewilligung genehmigt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines validierten Systems nach Studienzentrum stratifiziert durchgeführt. Pro Studienzentrum wurden die Patienten in Blöcken mit einer Blockgröße von 6 randomisiert.
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	Die Randomisierung wurde zentral über ein Interaktives Voice-Response-System (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierungs- und Medikationslisten wurden so erstellt, dass durch den Anruf beim IVRS der Patient zwar eindeutig einer Randomisierungs- und Medikationsnummer und somit auch einer Therapie zugeordnet war, dies jedoch dem Anrufer verborgen blieb. Die Geheimhaltung der Randomisierungsnummern wurde bis Datenbankschluss aufrechterhalten.
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?	Die Randomisierung wurde zentral über ein Interaktives Voice-Response-System (IVRS) durchgeführt. Dazu rief das entsprechende Zentrum das IVRS an, wenn ein Patient für die Studie randomisiert werden sollte, und bestätigte, dass die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren. Für diesen Patienten wurde dann eine Randomisierungsnummer genannt. Die Randomisierungsnummer ordnete den Patienten einem Behandlungsarm sowie einer eindeutig nummerierten Packung an Studienmedikation zu. Diese Information wird nicht an den Anrufer weitergegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, unabhängiger untersuchender Arzt, mit der Verabreichung der ersten Dosis betrautes Personal, Personal beim Sponsor (mit Ausnahme des Drug Supply Managements (DSM), des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers des DSMB) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Patienten angewiesen ihre Injektionsstelle vor jeder geplanten Visite und schubbedingter neurologischen Untersuchung abzudecken (z. B. mit einem Pflaster oder dementsprechender Kleidung um die Injektionsstelle komplett zu verdecken) und unerwünschte Ereignisse (z. B. Einstichstellenreaktion oder grippeähnliche Symptome) nicht mit dem unabhängigen untersuchenden Arzt zu besprechen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Fingolimod und entsprechendes Placebo waren identisch verpackt, die Kapseln waren von identischem Aussehen. IFN-beta 1a und entsprechende Placebo-Spritzen waren ebenfalls identisch verpackt, die Fertigspritzen waren von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse des primären Zielkriteriums:</p> <p>Folgende Nullhypothesen wurden getestet: 1) Es gibt zwischen Patienten, die mit Fingolimod 1,25 mg behandelt wurden, und Patienten, die mit IFN-beta 1a i.m. behandelt wurden, keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate. 2) Es gibt zwischen Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, und Patienten, die mit IFN-beta 1a i.m. behandelt wurden, keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate.</p> <p>Der Hypothesentest beruhte auf einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell. Als Kovariaten gingen Behandlung, Land, Anzahl der Schübe in den vorigen 2 Jahren und der Baseline-EDSS-Wert in das Modell ein. Die Responsevariable war definiert als Anzahl der Schübe pro Patient. Um die unterschiedliche Studiendauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde Log (Zeit in der Studie in Jahren) als Offsetvariable verwendet. Es werden die jährliche Schubrate und ihr Konfidenzintervall und außerdem das Verhältnis der jährlichen Schubrate zwischen den Gruppen und das dazugehörige 95%-KI ausgegeben. Als supportive Analyse wird das primäre Zielkriterium auch in der PP-Population unter Verwendung desselben Modells analysiert.</p> <p>Hierarchisches Testen:</p> <p>Das primäre und die sekundären Hauptzielkriterien wurden in der folgenden hierarchischen Reihenfolge getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fingolimod 1,25 mg vs. IFN-beta 1a i.m. für die jährliche Schubrate (Negativ-Binomial- Modell) 2. Fingolimod 0,5 mg vs. IFN-beta 1a i.m. für neue / neu vergrößerte T2-Läsionen (Negativ-Binomial- Modell) 3. Fingolimod 1,25 mg vs. IFN-beta 1a i.m. für neue / neu vergrößerte T2-Läsionen (Negativ-Binomial- Modell) 4. Fingolimod 0,5 mg vs. IFN-beta 1a i.m. für die jährliche Schubrate (Negativ-Binomial- Modell) 5. Fingolimod 1,25 mg vs. IFN-beta 1a i.m. für nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (Cox- Regressionsmodell) 6. Fingolimod 0,5 mg vs. IFN-beta 1a i.m. in Hinblick auf Behandlungsunterschiede für nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (Cox-Regressionmodell) <p>Für jeden Test wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angesetzt. Jedoch wurde ein Vergleich, der weiter unten in der Hierarchie angesiedelt war, nur dann durchgeführt, wenn der jeweils höhere statistisch signifikant war. Multiplizitätsanpassung wurde durchgeführt um die Rate des Typ-1-Fehlers zu kontrollieren.</p> <p>Analyse der sekundären Zielkriterien:</p> <p>Kategoriale MRT-Parameter wurden mittels logistischer Regression analysiert. Das Modell enthielt die Variablen Behandlung, Land und entsprechender MRT-Baseline-Wert (falls vorhanden). Kontinuierliche MRT-Parameter und ihre Veränderung zur Baseline wurden mittels einer ANCOVA</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Variablen: Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Baseline-Wert) analysiert. Die Zeit bis zum ersten bzw. zweiten Schub wurde mittels Cox-Regression analysiert. Die Kovariaten entsprechen den in der primären Analyse verwendeten. Der Anteil schubfreier Patienten wurde mittels logistischer Regression (adjustiert für Land, Anzahl der Schübe in den letzten 2 Jahren und Baseline-EDSS-Wert) analysiert. Kategoriale und kontinuierliche Variablen (Veränderungen im EDSS-Wert und MSFC z-Punktwert) zur Behinderungsprogression wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest bzw. einer ANOCOVA (adjustiert für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Wert (falls vorhanden)) analysiert. Anteilswerte wurden mittels logistischer Regression (adjustiert für Behandlung, Land und entsprechendem MRT-Wert) analysiert. Weitere sekundäre Variablen zur Lebensqualität wurden deskriptiv beschrieben bzw. mit dem Wilcoxon-Rangsummentest und dem bereits beschriebenen ANOCOVA-Modell analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine weiteren Analysen im Studienprotokoll definiert. Post-hoc Subgruppenanalysen wurden zum primären Zielkriterium hinsichtlich Geschlecht (weiblich, männlich), Alter (\leq Median, $<$ Median in Jahren), Vorbehandlung (ja, nein) und EDSS-Baseline-Wert (0,0-2,5, 3,0-5,0, \geq 5,5) 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	Fingolimod 1,25 mg a) randomisiert wurden: n= 426 b) davon behandelt: n= 420 c) primäre Analyse: n= 420 (ITT) Fingolimod 0,5 mg a) randomisiert wurden: n= 431 b) davon behandelt: n= 429 c) primäre Analyse: n= 429 (ITT) IFN-beta 1a i.m. a) randomisiert wurden: n=435 b) davon behandelt: n=431 c) primäre Analyse: n=431 (ITT)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fingolimod 1,25 mg Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung: Widerruf der Einwilligungserklärung: n=10 Unerwünschtes Ereignis: n=32 Unbefriedigender therap. Effekt: n=5 Abnormer Laborwert: n=8 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=1 Administrative Probleme: n=1 Abnormes Testergebnis: n=3 Zustand bedurfte keiner weiteren Behandlung mit Studienmedikation: n=1 Todesfall: n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fingolimod 0,5 mg</p> <p>Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung:</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=9 Unerwünschtes Ereignis: n=16 Unbefriedigender therap. Effekt: n=5 Abnormer Laborwert: n=7 Administrative Probleme: n=2 Protokollverletzung: n=1 Abnormes Testergebnis: n=4</p> <p>INFβ-1a i.m.</p> <p>Folgende Gründe führten zum Therapieabbruch nach Randomisierung:</p> <p>Widerruf der Einwilligungserklärung: n=16 Unerwünschtes Ereignis: n=12 Unbefriedigender therap. Effekt: n=7 Abnormer Laborwert: n=3 Erschien nicht mehr zu den Visiten: n=4 Administrative Probleme: n=3 Protokollverletzung: n=2 Abnormes Testergebnis: n=4</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	FPFV: 30. Mai 2006 LPLV: 11. November 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet planmäßig nach der letzten Visite des letzten in der Studie behandelten Patienten. Das Rekrutierungsziel war erreicht.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSFORMS

Studie: TRANSFORMS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (23)	CFTY720D2302

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der TRANSFORMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive Voice Response System (IVRS).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren verblindet und bekamen entweder einmal täglich Fingolimod 0,5 mg, einmal täglich Fingolimod 1,25 mg oder einmal wöchentlich IFN- β -1a i.m. 30 μ g in einem Double-Dummy Design.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, unabhängiger untersuchender Arzt, mit der Verabreichung der ersten Dosis betrautes Personal, Personal beim Sponsor (mit Ausnahme des Drug Supply Managements (DSM), des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmierers des DSMB) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet.

Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden die Patienten angewiesen ihre Injektionsstelle vor jeder geplanten Visite und schubbedingter neurologischen Untersuchung abzudecken (z. B. mit einem Pflaster oder dementsprechender Kleidung um die Injektionsstelle komplett zu verdecken) und unerwünschte Ereignisse (z. B. Einstichstellenreaktion oder grippeähnliche Symptome) nicht mit dem unabhängigen untersuchenden Arzt zu besprechen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR dargestellte Subgruppenanalysen wurden nicht a-priori im Prüfplan definiert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, Patienten und Behandler verblindet waren und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden verzerrenden Punkte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet. Die post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen im CSR führen hierbei zu keiner relevant erhöhten Verzerrung.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Der Endpunkterheber (Prüfarzt) war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Mortalität“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitsschübe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Patienten waren angehalten unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn neurologische Symptome auftraten bzw. sich verschlechterten. Zusätzlich wurde der Patient zu jeder planmäßigen Visite nach aufgetretenen Symptomen befragt. Bei aufgetretenen Symptomen war immer der unabhängige beurteilende Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, hinzugezogen, welcher die neurologische Prüfung (Bestimmung des EDSS-Wertes) durchführte. Basierend darauf entschied der behandelnde Arzt die Einstufung des Schubs als bestätigt. Alle Schübe wurden im eCRF dokumentiert.

Sowohl die Patienten als auch der behandelnde und unabhängig beurteilende Arzt waren bezüglich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Krankheitsschübe“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression (EDSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Behinderungsprogression wurde anhand des EDSS-Wertes eingeschätzt und war definiert als ein Anstieg um einen Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert ≤ 5 betrug, bzw. als ein Anstieg um einen halben Punkt zur Baseline, wenn der Baseline-Wert $\geq 5,5$ betrug. Die Einschätzung des EDSS wurde vom unabhängigen beurteilenden Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Behinderungsprogression“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schweregrad der Behinderung (MSFC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die MSFC-Bewertung wurde entweder vom unabhängig beurteilenden Arzt oder von qualifiziertem

Personal, welches nicht in die Behandlung des Patienten involviert war, durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 10 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellte Subpopulation. Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt für die Subpopulation unter 15 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 10 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Schweregrad der Behinderung (MSFC)“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Fatigue (U-FIS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der U-FIS wird vom verblindeten Patienten selbst ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 10 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellte Subpopulation. Der Nichtberücksichtigungsanteil, basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, liegt für die Subpopulation unter 15 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls unter 15 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der U-FIS wurde nur in 8 von 18 Ländern (entspricht 121/172 Zentren) erhoben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Fatigue (U-FIS)“ als niedrig bewertet.

Der U-FIS wurde nicht in allen Patienten erhoben (nur in 8 von 18 Ländern). Allerdings wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Endpunkt: PRIMUS-Activities**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der PRIMUS-Activities wird vom verblindeten Patienten selbst ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 10 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellten Subpopulationen. Der Nichtberücksichtigungsanteil, basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, liegt für die Subpopulation unter 15 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen liegt ebenfalls unter 15 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der PRIMUS-Activities wurde nur in 8 von 18 Ländern (entspricht 121/172 Zentren) erhoben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „PRIMUS-Activities“ als niedrig bewertet.

Der PRIMUS-Activities wurde nicht in allen Patienten erhoben (nur in 8 von 18 Ländern). Allerdings wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei jeder Visite durch nicht-direktive Befragung der Patienten erfasst. Zudem konnten UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Die Patienten und Behandler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der EQ-5D besteht aus 2 Komponenten, der Health State Classification und der Visual Analogue Scale. Beide werden vom verblindeten Patienten selbst eingeschätzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung überschreitet für die Studienpopulation 20 % nicht und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 10 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellten Subpopulationen. Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt in der Subpopulation insgesamt unter 20 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 15 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „EQ-5D“ als niedrig bewertet.

Endpunkt: PRIMUS-QoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der PRIMUS-QoL wird vom verblindeten Patienten selbst ausgefüllt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung liegt für die Studienpopulation basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen < 5 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellten Subpopulationen. Der Nichtberücksichtigungsanteil, basierend auf der Anzahl der Patienten, für die eine validierte Fassung in Landessprache vorlag, liegt für die Subpopulation unter 5 %, der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 15 %.. Daher ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der PRIMUS-QoL wurden nur in 8 von 18 Ländern (entspricht 121/172 Zentren) erhoben, für die eine validierte Fassung in der Landessprache vorlag.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „PRIMUS-QoL“ als niedrig bewertet.

Der PRIMUS-QoL wurde nicht in allen Patienten erhoben (nur in 8 von 18 Ländern). Allerdings wurden für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben. Da dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war, ist nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Auflistung aller unerwünschter Ereignisse nach „Preferred Term“

Tabelle 4-75 (Anhang): Number (%) of patients with adverse events during core period by primary system organ class, and preferred term

System Organ Class Preferred Term	Fingolimod 0,5mg (N=59)	IFN-beta-1a i.m. (N=61)	OR [95% CI]	p-value	RD [95% CI]	p-value	RR [95% CI]	p-value
Adverse events (n(%))	54 (91,5)	54 (88,5)	1,40 [0,42; 4,69]	0,5852	3,0 [-7,7; 13,7]	0,5825	1,03 [0,92; 1,16]	0,5834
Discontinuation due to adverse events (n(%))	2 (3,4)	4 (6,6)	0,50 [0,09; 2,84]	0,4340	-3,2 [-10,9; 4,6]	0,4225	0,52 [0,10; 2,72]	0,4357
Serious adverse events (n(%))	6 (10,2)	3 (4,9)	2,19 [0,52; 9,19]	0,2847	5,3 [-4,2; 14,7]	0,2751	2,07 [0,54; 7,89]	0,2876
Infections and infestations	33 (55,9)	33 (54,1)	1,08 [0,52; 2,21]	0,8401	1,8 [-16,0; 19,6]	0,8400	1,03 [0,75; 1,43]	0,8400
Nasopharyngitis	11 (18,6)	16 (26,2)	0,64 [0,27; 1,54]	0,3218	-7,6 [-22,4; 7,3]	0,3168	0,71 [0,36; 1,40]	0,3246
Upper respiratory tract infection	5 (8,5)	6 (9,8)	0,85 [0,24; 2,95]	0,7963	-1,4 [-11,7; 9,0]	0,7958	0,86 [0,28; 2,67]	0,7964
Bronchitis	4 (6,8)	2 (3,3)	2,15 [0,38; 12,18]	0,3890	3,5 [-4,3; 11,3]	0,3801	2,07 [0,39; 10,87]	0,3908
Urinary tract infection	4 (6,8)	2 (3,3)	2,15 [0,38; 12,18]	0,3890	3,5 [-4,3; 11,3]	0,3801	2,07 [0,39; 10,87]	0,3908
Rhinitis	3 (5,1)	2 (3,3)	1,58 [0,25; 9,81]	0,6233	1,8 [-5,4; 9,0]	0,6215	1,55 [0,27; 8,95]	0,6237
Laryngitis	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Sinusitis	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Chronic sinusitis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Cystitis	1 (1,7)	2 (3,3)	0,51 [0,04; 5,76]	0,5852	-1,6 [-7,1; 4,0]	0,5761	0,52 [0,05; 5,55]	0,5859
Diarrhoea infectious	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Ear infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Ear lobe infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Folliculitis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Fungal skin infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Furuncle	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Gastroenteritis	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Gastroenteritis viral	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857

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

Herpes virus infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Hordeolum	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Influenza	1 (1,7)	5 (8,2)	0,19 [0,02; 1,71]	0,1389	-6,5 [-14,1; 1,1]	0,0949	0,21 [0,02; 1,72]	0,1445
Onychomycosis	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Oral herpes	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Respiratory tract infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Respiratory tract infection viral	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Rhinotracheitis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Tinea infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Tinea pedis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Tinea versicolour	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Tonsillitis	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Vaginal infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Vaginitis bacterial	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Viral infection	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Viral pharyngitis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Wound infection staphylococcal	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Bronchopneumonia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Genital infection fungal	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Lung infection	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Oral fungal infection	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Pharyngitis	0 (0,0)	2 (3,3)			-3,3 [-7,7; 1,2]	0,1504	0,21 [0,01; 4,22]	0,3055
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Nervous system disorders	25 (42,4)	25 (41,0)	1,06 [0,51; 2,19]	0,8774	1,4 [-16,3; 19,0]	0,8774	1,03 [0,68; 1,58]	0,8773
Headache	15 (25,4)	11 (18,0)	1,55 [0,64; 3,73]	0,3278	7,4 [-7,3; 22,1]	0,3249	1,41 [0,71; 2,81]	0,3298
Migraine	4 (6,8)	1 (1,6)	4,36 [0,47; 40,24]	0,1937	5,1 [-2,0; 12,3]	0,1596	4,14 [0,48; 35,93]	0,1981
Dizziness	3 (5,1)	8 (13,1)	0,35 [0,09; 1,41]	0,1410	-8,0 [-18,2; 2,1]	0,1213	0,39 [0,11; 1,39]	0,1461
Hypoaesthesia	3 (5,1)	2 (3,3)	1,58 [0,25; 9,81]	0,6233	1,8 [-5,4; 9,0]	0,6215	1,55 [0,27; 8,95]	0,6237

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

Paraesthesia	3 (5,1)	5 (8,2)	0,60 [0,14; 2,63]	0,4983	-3,1 [-12,0; 5,8]	0,4920	0,62 [0,16; 2,48]	0,4995
Muscle spasticity	2 (3,4)	1 (1,6)	2,11 [0,19; 23,86]	0,5478	1,8 [-3,9; 7,4]	0,5409	2,07 [0,19; 22,20]	0,5486
Amnesia	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Apallic syndrome	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Head discomfort	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Memory impairment	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Syncope	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Visual field defect	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Burning sensation	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Dysaesthesia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Hemiparesis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Monoplegia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Neuralgia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Optic neuritis	0 (0,0)	2 (3,3)			-3,3 [-7,7; 1,2]	0,1504	0,21 [0,01; 4,22]	0,3055
Gastrointestinal disorders	21 (35,6)	18 (29,5)	1,32 [0,61; 2,84]	0,4773	6,1 [-10,7; 22,8]	0,4762	1,21 [0,72; 2,02]	0,4780
Nausea	7 (11,9)	6 (9,8)	1,23 [0,39; 3,91]	0,7211	2,0 [-9,1; 13,2]	0,7210	1,21 [0,43; 3,38]	0,7213
Diarrhoea	5 (8,5)	4 (6,6)	1,32 [0,34; 5,17]	0,6909	1,9 [-7,5; 11,4]	0,6905	1,29 [0,36; 4,58]	0,6911
Constipation	4 (6,8)	0 (0,0)			6,8 [0,4; 13,2]	0,0383	9,30 [0,51; 169,0]	0,1318
Vomiting	3 (5,1)	4 (6,6)	0,76 [0,16; 3,57]	0,7314	-1,5 [-9,8; 6,9]	0,7301	0,78 [0,18; 3,32]	0,7316
Abdominal discomfort	2 (3,4)	4 (6,6)	0,50 [0,09; 2,84]	0,4340	-3,2 [-10,9; 4,6]	0,4225	0,52 [0,10; 2,72]	0,4357
Abdominal pain	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Abdominal pain upper	1 (1,7)	3 (4,9)	0,33 [0,03; 3,30]	0,3476	-3,2 [-9,6; 3,1]	0,3197	0,34 [0,04; 3,22]	0,3501
Dental caries	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Dry mouth	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Dyspepsia	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Faecal incontinence	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Gastritis	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Gastrointestinal disorder	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Hypoaesthesia oral	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857

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

Cheilitis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Gingival bleeding	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Mouth ulceration	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Rectal haemorrhage	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Tooth erosion	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Tooth impacted	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Toothache	0 (0,0)	2 (3,3)			-3,3 [-7,7; 1,2]	0,1504	0,21 [0,01; 4,22]	0,3055
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (28,8)	18 (29,5)	0,97 [0,44; 2,13]	0,9333	-0,7 [-17,0; 15,6]	0,9333	0,98 [0,56; 1,71]	0,9333
Back pain	6 (10,2)	3 (4,9)	2,19 [0,52; 9,19]	0,2847	5,3 [-4,2; 14,7]	0,2751	2,07 [0,54; 7,89]	0,2876
Pain in extremity	4 (6,8)	3 (4,9)	1,41 [0,30; 6,57]	0,6649	1,9 [-6,5; 10,3]	0,6641	1,38 [0,32; 5,90]	0,6651
Arthralgia	3 (5,1)	2 (3,3)	1,58 [0,25; 9,81]	0,6233	1,8 [-5,4; 9,0]	0,6215	1,55 [0,27; 8,95]	0,6237
Myalgia	2 (3,4)	6 (9,8)	0,32 [0,06; 1,66]	0,1759	-6,4 [-15,2; 2,3]	0,1504	0,34 [0,07; 1,64]	0,1807
Intervertebral disc protrusion	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Kyphosis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Muscle rigidity	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Muscle twitching	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Musculoskeletal pain	1 (1,7)	2 (3,3)	0,51 [0,04; 5,76]	0,5852	-1,6 [-7,1; 4,0]	0,5761	0,52 [0,05; 5,55]	0,5859
Neck pain	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Bone lesion	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Bone pain	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Joint instability	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Muscle spasms	0 (0,0)	3 (4,9)			-4,9 [-10,3; 0,5]	0,0757	0,15 [0,01; 2,80]	0,2025
Muscular weakness	0 (0,0)	2 (3,3)			-3,3 [-7,7; 1,2]	0,1504	0,21 [0,01; 4,22]	0,3055
Musculoskeletal chest pain	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Myokymia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Periarthritis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Tendonitis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Tenosynovitis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
General disorders and administration	15 (25,4)	32 (52,5)	0,31 [0,14; 0,67]	0,0029	-27,0 [-43,8; -10,3]	0,0016	0,48 [0,29; 0,80]	0,0044

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

site conditions								
Fatigue	5 (8,5)	6 (9,8)	0,85 [0,24; 2,95]	0,7963	-1,4 [-11,7; 9,0]	0,7958	0,86 [0,28; 2,67]	0,7964
Pyrexia	3 (5,1)	7 (11,5)	0,41 [0,10; 1,68]	0,2171	-6,4 [-16,2; 3,4]	0,1997	0,44 [0,12; 1,63]	0,2213
Asthenia	2 (3,4)	1 (1,6)	2,11 [0,19; 23,86]	0,5478	1,8 [-3,9; 7,4]	0,5409	2,07 [0,19; 22,20]	0,5486
Feeling hot	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Gait disturbance	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Fat necrosis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Feeling cold	1 (1,7)	3 (4,9)	0,33 [0,03; 3,30]	0,3476	-3,2 [-9,6; 3,1]	0,3197	0,34 [0,04; 3,22]	0,3501
Inflammation	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Injection site reaction	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Oedema peripheral	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Pain	1 (1,7)	2 (3,3)	0,51 [0,04; 5,76]	0,5852	-1,6 [-7,1; 4,0]	0,5761	0,52 [0,05; 5,55]	0,5859
Chest discomfort	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Chills	0 (0,0)	2 (3,3)			-3,3 [-7,7; 1,2]	0,1504	0,21 [0,01; 4,22]	0,3055
Feeling abnormal	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Feeling of body temperature change	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Influenza like illness	0 (0,0)	16 (26,2)			-26,2 [-37,3; -15,2]	<0,0001	0,03 [0,00; 0,51]	0,0150
Injection site haematoma	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Malaise	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Eye disorders	12 (20,3)	9 (14,8)	1,48 [0,57; 3,81]	0,4225	5,6 [-8,0; 19,2]	0,4206	1,38 [0,63; 3,03]	0,4238
Vision blurred	4 (6,8)	2 (3,3)	2,15 [0,38; 12,18]	0,3890	3,5 [-4,3; 11,3]	0,3801	2,07 [0,39; 10,87]	0,3908
Macular oedema	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Chalazion	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Eye pain	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Presbyopia	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Retinal haemorrhage	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Visual acuity reduced	1 (1,7)	2 (3,3)	0,51 [0,04; 5,76]	0,5852	-1,6 [-7,1; 4,0]	0,5761	0,52 [0,05; 5,55]	0,5859
Visual impairment	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Blepharitis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Conjunctivitis	0 (0,0)	2 (3,3)			-3,3 [-7,7; 1,2]	0,1504	0,21 [0,01; 4,22]	0,3055
Eye movement	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114

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

disorder								
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (18,6)	10 (16,4)	1,17 [0,46; 3,00] 0,7458		2,3 [-11,4; 15,9] 0,7457		1,14 [0,52; 2,48] 0,7459	
Acne	2 (3,4)	1 (1,6)	2,11 [0,19; 23,86] 0,5478		1,8 [-3,9; 7,4] 0,5409		2,07 [0,19; 22,20] 0,5486	
Alopecia	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93] 0,9810		0,1 [-4,5; 4,6] 0,9810		1,03 [0,07; 16,15] 0,9810	
Dermatitis atopic	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Dry skin	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Hyperhidrosis	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93] 0,9810		0,1 [-4,5; 4,6] 0,9810		1,03 [0,07; 16,15] 0,9810	
Hyperkeratosis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Hypertrichosis	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Photosensitivity reaction	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Pigmentation disorder	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Post inflammatory pigmentation change	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Skin exfoliation	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Skin hyperpigmentation	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132		3,10 [0,13; 74,61] 0,4857	
Actinic keratosis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Asteatosis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Dermatitis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Drug eruption	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Heat rash	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Ingrowing nail	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Psoriasis	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Rosacea	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Skin lesion	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133		0,34 [0,01; 8,29] 0,5114	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (16,9)	4 (6,6)	2,91 [0,86; 9,86] 0,0866		10,4 [-1,0; 21,8] 0,0743		2,58 [0,86; 7,79] 0,0915	
Melanocytic naevus	5 (8,5)	2 (3,3)	2,73 [0,51; 14,67] 0,2413		5,2 [-3,2; 13,6] 0,2251		2,58 [0,52; 12,81] 0,2448	

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

Paranasal sinus benign neoplasm	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Lung neoplasm	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Malignant melanoma	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Pyogenic granuloma	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Uterine leiomyoma	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Benign neoplasm of skin	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Dysplastic naevus syndrome	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Fibrous histiocytoma	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Haemangioma of skin	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Psychiatric disorders	10 (16,9)	10 (16,4)	1,04 [0,40; 2,72]	0,9349	0,6 [-12,8; 13,9]	0,9349	1,03 [0,46; 2,30]	0,9349
Anxiety	4 (6,8)	1 (1,6)	4,36 [0,47; 40,24]	0,1937	5,1 [-2,0; 12,3]	0,1596	4,14 [0,48; 35,93]	0,1981
Insomnia	3 (5,1)	2 (3,3)	1,58 [0,25; 9,81]	0,6233	1,8 [-5,4; 9,0]	0,6215	1,55 [0,27; 8,95]	0,6237
Depression	2 (3,4)	5 (8,2)	0,39 [0,07; 2,11]	0,2761	-4,8 [-13,1; 3,5]	0,2557	0,41 [0,08; 2,05]	0,2795
Confusional state	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Mood swings	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Sleep disorder	1 (1,7)	2 (3,3)	0,51 [0,04; 5,76]	0,5852	-1,6 [-7,1; 4,0]	0,5761	0,52 [0,05; 5,55]	0,5859
Depressed mood	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Middle insomnia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Investigations	9 (15,3)	8 (13,1)	1,19 [0,43; 3,33]	0,7371	2,1 [-10,3; 14,6]	0,7370	1,16 [0,48; 2,81]	0,7372
Alanine aminotransferase increased	3 (5,1)	3 (4,9)	1,04 [0,20; 5,35]	0,9666	0,2 [-7,6; 8,0]	0,9666	1,03 [0,22; 4,92]	0,9666
Lymphocyte count decreased	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Aspartate aminotransferase increased	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Blood cholesterol increased	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Carbon monoxide	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810

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

diffusing capacity decreased							
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Hepatic enzyme increased	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Liver function test abnormal	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15] 0,9810
Transaminases increased	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Intraocular pressure increased	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Platelet count increased	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Respiratory rate decreased	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
White blood cells urine positive	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (15,3)	7 (11,5)	1,39 [0,48; 4,01]	0,5439	3,8 [-8,4; 16,0]	0,5429	1,33 [0,53; 3,34] 0,5445
Cough	4 (6,8)	1 (1,6)	4,36 [0,47; 40,24]	0,1937	5,1 [-2,0; 12,3]	0,1596	4,14 [0,48; 35,93] 0,1981
Dyspnoea	3 (5,1)	0 (0,0)			5,1 [-0,5; 10,7]	0,0754	7,23 [0,38; 137,1] 0,1874
Oropharyngeal pain	3 (5,1)	2 (3,3)	1,58 [0,25; 9,81]	0,6233	1,8 [-5,4; 9,0]	0,6215	1,55 [0,27; 8,95] 0,6237
Asthma	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Pneumothorax	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Postnasal drip	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Upper respiratory tract congestion	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Wheezing	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Nasal congestion	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Respiratory disorder	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Rhinitis allergic	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Rhinorrhoea	0 (0,0)	3 (4,9)			-4,9 [-10,3; 0,5]	0,0757	0,15 [0,01; 2,80] 0,2025

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

Injury, poisoning and procedural complications	6 (10,2)	10 (16,4)	0,58 [0,20; 1,70] 0,3200	-6,2 [-18,3; 5,9] 0,3124	0,62 [0,24; 1,60] 0,3229
Corneal scar	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Hand fracture	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Muscle strain	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93] 0,9810	0,1 [-4,5; 4,6] 0,9810	1,03 [0,07; 16,15] 0,9810
Procedural headache	1 (1,7)	2 (3,3)	0,51 [0,04; 5,76] 0,5852	-1,6 [-7,1; 4,0] 0,5761	0,52 [0,05; 5,55] 0,5859
Procedural pain	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93] 0,9810	0,1 [-4,5; 4,6] 0,9810	1,03 [0,07; 16,15] 0,9810
Tendon rupture	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Tooth fracture	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Ankle fracture	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Contusion	0 (0,0)	2 (3,3)		-3,3 [-7,7; 1,2] 0,1504	0,21 [0,01; 4,22] 0,3055
Fall	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Ligament rupture	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Limb injury	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Skin laceration	0 (0,0)	2 (3,3)		-3,3 [-7,7; 1,2] 0,1504	0,21 [0,01; 4,22] 0,3055
Vaccination complication	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Reproductive system and breast disorders	5 (8,5)	3 (4,9)	1,79 [0,41; 7,85] 0,4402	3,6 [-5,4; 12,5] 0,4356	1,72 [0,43; 6,89] 0,4416
Amenorrhoea	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Cervical dysplasia	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Menstrual disorder	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Menstruation irregular	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Vaginal odour	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857
Menstruation delayed	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Metrorrhagia	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Oligomenorrhoea	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5] 0,3133	0,34 [0,01; 8,29] 0,5114
Vascular disorders	5 (8,5)	1 (1,6)	5,56 [0,63; 49,06] 0,1228	6,8 [-1,0; 14,6] 0,0854	5,17 [0,62; 42,94] 0,1283
Hypertension	4 (6,8)	0 (0,0)		6,8 [0,4; 13,2] 0,0383	9,30 [0,51; 169,0] 0,1318
Flushing	1 (1,7)	0 (0,0)		1,7 [-1,6; 5,0] 0,3132	3,10 [0,13; 74,61] 0,4857

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

Haematoma	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Cardiac disorders	3 (5,1)	2 (3,3)	1,58 [0,25; 9,81]	0,6233	1,8 [-5,4; 9,0]	0,6215	1,55 [0,27; 8,95]	0,6237
Atrioventricular block second degree	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Palpitations	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Sinus bradycardia	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Supraventricular extrasystoles	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Atrioventricular block first degree	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Tachycardia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Ear and labyrinth disorders	3 (5,1)	2 (3,3)	1,58 [0,25; 9,81]	0,6233	1,8 [-5,4; 9,0]	0,6215	1,55 [0,27; 8,95]	0,6237
Ear pain	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Eustachian tube obstruction	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Inner ear inflammation	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Motion sickness	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Metabolism and nutrition disorders	3 (5,1)	1 (1,6)	3,21 [0,32; 31,80]	0,3182	3,4 [-3,0; 9,9]	0,2950	3,10 [0,33; 28,98]	0,3208
Hypercholesterolaemia	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Dehydration	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Hyponatraemia	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Iron deficiency	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Renal and urinary disorders	3 (5,1)	3 (4,9)	1,04 [0,20; 5,35]	0,9666	0,2 [-7,6; 8,0]	0,9666	1,03 [0,22; 4,92]	0,9666
Cystitis haemorrhagic	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Dysuria	1 (1,7)	1 (1,6)	1,03 [0,06; 16,93]	0,9810	0,1 [-4,5; 4,6]	0,9810	1,03 [0,07; 16,15]	0,9810
Hypertonic bladder	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857

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

Bladder disorder	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114	
Micturition urgency	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114	
Pollakiuria	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114	
Urinary tract pain	0 (0,0)	1 (1,6)		-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114	
Blood and lymphatic system disorders	2 (3,4)	1 (1,6)	2,11 [0,19; 23,86]	0,5478	1,8 [-3,9; 7,4]	0,5409	2,07 [0,19; 22,20]	0,5486
Leukopenia	2 (3,4)	0 (0,0)			3,4 [-1,2; 8,0]	0,1502	5,17 [0,25; 105,4]	0,2858
Neutropenia	1 (1,7)	0 (0,0)			1,7 [-1,6; 5,0]	0,3132	3,10 [0,13; 74,61]	0,4857
Anaemia	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Congenital, familial and genetic disorders	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114
Umbilical malformation	0 (0,0)	1 (1,6)			-1,6 [-4,8; 1,5]	0,3133	0,34 [0,01; 8,29]	0,5114