

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 D

*Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-
remittierender Multipler Sklerose (Subpopulation D)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
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.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	47
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.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	55
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	67
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	70
4.3.1.3.1.2 Bestätigte Krankheitsschübe – RCT.....	72
4.3.1.3.1.3 Progression der Behinderung – RCT.....	80
4.3.1.3.1.4 Verbesserung der Behinderung – RCT.....	87

4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	94
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) – RCT.....	164
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	183
4.3.1.3.2.1	Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe</i> – RCT	210
4.3.1.3.2.2	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT	214
4.3.1.3.2.3	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) – RCT	216
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	220
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	224
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	224
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	224
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	225
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	225
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	225
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	228
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	228
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	228
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	228
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	229
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	229
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	230
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	230
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	231
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	231
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	231
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	231
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	232
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	232
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	233
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	233
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	233
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	236
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	236
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	236
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	236
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	237
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	237
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	238
4.7	Referenzliste.....	238
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		241

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	247
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	249
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	251
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	314
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	329

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Gesamtpopulation	24
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation.....	25
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation D).....	27
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation D.....	28
Tabelle 4-6: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtpopulation und Subpopulation D).....	29
Tabelle 4-7: Intervention und Vergleichstherapie.....	33
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	35
Tabelle 4-9: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	42
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-16: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	59
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Gesamtpopulation).....	59
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankung, Gesamtpopulation).....	60
Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation D).....	62
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Subpopulation D).....	62
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankung, Subpopulation D).....	63
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-24: Patientendisposition und Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	69
Tabelle 4-25: Patientendisposition und Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation D).....	69
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts <i>Mortalität</i>	70
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Mortalität</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt <i>Mortalität (Todesfälle)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts <i>Bestätigte Krankheitsschübe</i>	72
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	74
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	75
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	76
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	78
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts <i>Progression der Behinderung</i>	81
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Progression der Behinderung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	83
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	85
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts <i>Verbesserung der Behinderung</i>	88
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Verbesserung der Behinderung</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	90
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	92
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	95

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	96
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	97
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ereignis) – Gesamtpopulation	99
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ereignis) – Subpopulation D	105
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	112
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	115
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum ersten Ereignis) – Gesamtpopulation	118
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum ersten Ereignis) – Subpopulation D	141
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i>	165
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-55: Rücklaufquoten PedsQL (vom Patienten berichtet) – Gesamtpopulation	166
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten PedsQL (von den Eltern berichtet) – Gesamtpopulation	167
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten PedsQL (vom Patienten berichtet) – Subpopulation D	168
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten PedsQL (von den Eltern berichtet) – Subpopulation D	169
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von Patienten berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Gesamtpopulation)	170
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Gesamtpopulation)	172
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von Patienten berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Subpopulation D)	174
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Subpopulation D)	176

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vom Patienten berichtet (Responderanalyse, Gesamtpopulation).....	179
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet (Responderanalyse, Gesamtpopulation).....	179
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vom Patienten berichtet (Responderanalyse, Subpopulation D).....	180
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet (Responderanalyse, Subpopulation D).....	181
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation.....	184
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation D.....	195
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation.....	207
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation D.....	209
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Schübe)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Gesamtpopulation.....	210
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (Zeit bis zum bestätigten Krankheitsschub)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Gesamtpopulation.....	211
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation D.....	213
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Schübe)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Regionen – Subpopulation D.....	214
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Gesamtpopulation.....	215
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie (vom Patienten berichtet), Veränderung seit Studienbeginn – Gesamtpopulation.....	217
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (von den Eltern berichtet), Veränderung seit Studienbeginn – Gesamtpopulation	218

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (von den Eltern berichtet) – Gesamtpopulation.....	219
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Gesamtpopulation	221
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation D).....	223
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	225
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	226
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	226
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	226
Tabelle 4-85: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	227
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	229
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	229
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	230
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	231
Tabelle 4-90: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtpopulation und Subpopulation D).....	234
Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	236
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PARADIGMS.....	314
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PARADIGMS	330

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	77
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	77
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	79
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	79
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	84
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	84
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	86
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	86
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	91
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	91
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	93
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	93

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	101
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	101
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	102
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	102
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Studienabbruch aufgrund von UE</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	103
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Studienabbruch aufgrund von UE</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	103
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	104
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	104
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	107
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	107
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	108
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	108
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Studienabbruch aufgrund von UE</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	109
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Studienabbruch aufgrund von UE</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	109
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	110
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE</i> (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	110
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	126

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen der oberen Atemwege (HLT)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	126
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	127
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Überempfindlichkeit (SMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	127
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Kardiovaskuläre Erkrankungen</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	128
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	128
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Erhöhung der Lebertransaminase-Werte</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.	129
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Harnwegsinfektionen (HLT)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	129
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	130
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Krampfanfälle (SMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	130
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Grippeartige Symptome</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	131
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Reaktionen an der Einstichstelle</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	131
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Torsade de pointes / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	132
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Bradyarrhythmien und Bradykardien (NMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	132
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	133
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Hypertonie (SMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	133
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	134
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	134

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	135
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	135
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>MS-Schub (CMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	136
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>AV-Block (CMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	136
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>VZV-Infektionen (NMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	137
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>VZV-Infektionen (NMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	137
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (Cellulitis; CMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	138
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Makulaödeme (NMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	138
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schwangerschaft (PSUR; NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	139
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	139
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schlaganfälle, alle (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	140
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Embolien und Thrombosen (SMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	140
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	149
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen der oberen Atemwege (HLT)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D ..	149
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.	150
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Überempfindlichkeit (SMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	150
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Kardiovaskuläre Erkrankungen</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	151
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	151

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Erhöhung der Lebertransaminase-Werte</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D...	152
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Harnwegsinfektionen (HLT)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	152
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D..	153
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Krampfanfälle (SMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	153
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Grippeartige Symptome</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	154
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Reaktionen an der Einstichstelle</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	154
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Torsade de pointes / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	155
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Bradyarrhythmien und Bradykardien (NMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	155
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	156
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Hypertonie (SMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	156
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	157
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	157
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	158
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D.....	158
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>MS-Schub (CMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	159
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>AV-Block (CMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	159
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>VZV-Infektionen (NMQ broad)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	160

Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>VZV-Infektionen (NMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	160
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Infektionen (Cellulitis; CMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	161
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Makulaödeme (NMQ narrow)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	161
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schwangerschaft (PSUR; NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	162
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	162
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Schlaganfälle, alle (NMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	163
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Embolien und Thrombosen (SMQ)</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D	163
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation, Subgruppenauswertung nach Geschlecht (weiblich)	212
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub</i> (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation, Subgruppenauswertung nach Geschlecht (männlich)	212

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome [<i>erworbenes Immunschwächesyndrom</i>]
ALP	Alkalische Leukozytenphosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AQP4	Aquaporin 4
ARR	Annualized Relapse Rate [<i>Jährliche Schubrate</i>]
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute [<i>Schläge pro Minute</i>]
BSSR	Blinded Sample Size Re-estimation [<i>Verblindete Fallzahlneuberechnung</i>]
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials [<i>Bogen zur Bewertung von Studien</i>]
CMQ	Customized MedDRA query
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report [<i>Studienbericht</i>]
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTR	Clinical Trials Register
CUA	Combined Unique Active
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data monitoring committee
DSM	Drug Supply Management
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
eCRF	Electronic Case Report Form
EDSS	Expanded Disability Status Scale [<i>Skala zur Einstufung des Schweregrads der Behinderung bei Multiple-Sklerose-Patienten</i>]
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittelagentur</i>]
EOS	End of Study [<i>Studienende</i>]
EU	Europäische Union

FAS	Full Analysis Set [<i>Population zur Gesamtauswertung</i>]
FDA	Food and Drug Administration [<i>US-Arzneimittelbehörde</i>]
FPFV	First Patient First Visit [<i>Erster Patient, erste Visite</i>]
FS	Funktionelles System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBs-Ag	HBV surface antigen [<i>HBV-Oberflächenantigen</i>]
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA-PCR	<i>Direkter Nachweis von Virus-RNA des Hepatitis-C-Virus im Blut durch eine Polymerasekettenreaktion</i>
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HEV	Hepatitis-E-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IFN	Interferon
IgM	Immunglobulin M
IPMSSG	International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. m.	intramuskulär
Inf.	Infinity
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat [<i>Auswertungspopulation gemäß geplanter Behandlung</i>]
IVRS	Interactive voice response system
k. A.	keine Angabe

KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LS	Least Squares [<i>Methode der kleinsten Quadrate</i>]
LPLT	Last Patient Last Treatment [<i>Letzter Patient, letzte Behandlung</i>]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Zwecke</i>]
MID	Minimal Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
N'	Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
n. b.	nicht bestimmbar
NMQ	Novartis MedDRA Query
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction [<i>Polymerasekettenreaktion</i>]
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Report [<i>Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln</i>]
PT	Preferred Term [<i>bevorzugte Bezeichnung</i>]
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte, kontrollierte Studie</i>]
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [<i>Schubförmig remittierende Multiple Sklerose</i>]
SAF	Safety Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>]
SE	Standard error [<i>Standardfehler</i>]

SMQ	Standard MedDRA Query [<i>Standardabfrage nach MedDRA-Kodierung</i>]
SOC	System Organ Class [<i>Systemorganklasse</i>]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal [<i>Obergrenze des Normalwertes</i>]
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization [<i>Weltgesundheitsorganisation</i>]
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
[S > 50 %]	Median nicht erreicht

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod bei pädiatrischen Patienten ab zehn Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose gemäß Zulassung. Das Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten entspricht dem Wortlaut des Anwendungsgebiets für erwachsene Patienten. Die Novartis Pharma GmbH geht daher davon aus, dass die Definition der Subpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Anlehnung an die Nutzenbewertung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten erfolgen kann (siehe Modul 3D).

Im Modul 4D des Dossiers ist die Subpopulation pädiatrischer Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS relevant, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt (Subpopulation 4D).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fingolimod in der relevanten Subpopulation wird in Anlehnung an die Nutzenbewertung von Fingolimod bei erwachsenen Patienten folgendermaßen definiert:

- Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN-beta) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie.

Im vorliegenden Modul 4D wird der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a i. m. in der genannten Subpopulation 4D dargestellt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie, die dem ursprünglich anvisierten Anwendungsgebiet entspricht.

Datenquellen

Zur Bewertung der Fragestellung wurde die Studie **PARADIGMS** (CFTY720D2311) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Es wurde zusätzlich eine bibliographische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern vorgenommen. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten mit RRMS ab zehn Jahren.	Erwachsene Patienten oder Patienten, die jünger als zehn Jahre sind, Patienten mit anderer Erkrankung als RRMS bzw. Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die Behandlung mit Fingolimod im neuen Anwendungsgebiet in Frage kommen.
Intervention	Fingolimod 0,25 oder 0,5 mg, 1× täglich	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patienten-relevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression oder Verbesserung der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt, Schwerwiegende UE gesamt, Abbruch wegen UE, UE von besonderem Interesse) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen
Studiendauer	Zwölf Monate und länger	Studien mit kürzerer Behandlungsdauer
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation	Ausschließlich andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the editor)

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 der 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
- Rasse/Ethnie
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Entwicklungsstatus (vorpubertär/pubertär)
- Erkrankungsdauer seit Diagnose bzw. Auftreten der ersten Symptome
- Anzahl der Schübe seit Diagnose
- Anzahl der Schübe in den letzten zwölf Monaten
- Anzahl der Schübe in den letzten 24 Monaten
- Schweregrad der Behinderung (EDSS)
- Vorbehandlungsstatus

Aus der Auswertung der direkt-vergleichenden Studie **PARADIGMS** werden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtinzidenz von Todesfällen), Morbidität (Krankheitsschübe, Behinderung gemäß EDSS, unerwünschte Ereignisse) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) dargestellt.

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

Präspezifizierte Subgruppen:

- Alter (≤ 12 Jahre; > 12 Jahre),
- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Pubertätsstatus (vorpubertär, d. h. Tanner-Score < 2 ; pubertär, d. h. Tanner-Score ≥ 2),
- Gewicht (≤ 40 kg; > 40 kg),
- Ethnie (Hispano/Latino, andere).

Zusätzlich definierte Subgruppen:

- Region (Westeuropa, Osteuropa, alle anderen Regionen),
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert < 3 ; EDSS-Wert ≥ 3),
- Art der Vorbehandlung.

Die Trennpunkte für die Subgruppen Alter, Pubertätsstatus, Gewicht und Ethnie wurden analog zu den Subgruppenanalysen im Studienbericht gewählt. Die Subgruppen Region und Krankheitsschwere wurden ergänzt, um die Anforderungen der Verfahrensordnung zu erfüllen. Der Trennpunkt für die Krankheitsschwere ist darin begründet, dass ein EDSS-Wert von 3 als Schwelle für eine irreversible Behinderung (Point of no return) gilt (1). Ein Wert von 3 bedeutet eine mäßige Behinderung (Grad 3) in einem funktionellen System oder milde Einschränkungen (Grad 2) in drei bis vier funktionellen Systemen. Als funktionelle Systeme werden die neurologischen Bereiche bezeichnet, die in die Erfassung des EDSS-Werts einfließen (2). Eine

Subgruppenanalyse nach der Art der Vorbehandlung wurde aufgenommen, um den Behandlungseffekt in Abhängigkeit einer Fortführung bzw. eines Wechsels der Basistherapie zu betrachten.

Es waren keine Meta-Analysen erforderlich, da nur eine relevante RCT identifiziert wurde (**PARADIGMS**), in der Fingolimod gegen die für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-beta 1a i. m. geprüft wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In die Nutzenbewertung wurde eine direkt-vergleichende, doppelblinde, parallele RCT im Double-Dummy-Verfahren (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmens eingeschlossen. Die **PARADIGMS**-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der im Anwendungsgebiet erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens in der relevanten Population der pädiatrischen Patienten mit RRMS ab zehn Jahren.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ist niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der **PARADIGMS**-Studie ist somit insgesamt hoch und damit geeignet für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

Im vorliegenden Modul 4D wird der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a i. m. in der genannten Subpopulation 4D dargestellt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie, die dem ursprünglich anvisierten Anwendungsgebiet entspricht.

Auswertung der Gesamtpopulation

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-2):

- **Bestätigte Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger bestätigte Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i. m. (Rate Ratio = 0,171; $p < 0,001$). Außerdem war das Schubrisiko unter Fingolimod um 84 % reduziert (HR = 0,16; $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod mehr als doppelt so hoch wie unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer: 85,74 % vs. 38,83 %).
- **Verbesserung der Behinderung gemäß EDSS:**
Unter Fingolimod hatten die Patienten eine 3,48-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Behinderung (HR = 3,48; $p = 0,002$).
- **Unerwünschte Ereignisse:**
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i. m. (HR = 0,11; $p < 0,001$).

Infektionen der oberen Atemwege sowie Lymphopenien und Leukopenien traten unter Fingolimod signifikant häufiger auf (HR = 1,90; p = 0,012 bzw. HR = 9,25; p < 0,001). Außerdem war die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Ereignisse insgesamt unter Fingolimod signifikant niedriger (HR = 0,62; p = 0,001).

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
Im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. erfuhren unter Fingolimod fast doppelt so viele und damit statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL-Fragebogens (RR = 1,94; p = 0,002).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Gesamtpopulation

Endpunkte zu Studienende		Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität:			
• Todesfälle gesamt		Keine	
Morbidität:			
Bestätigte Krankheitsschübe			
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe		Rate Ratio 0,171 [0,101; 0,291]	< 0,001
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub		HR 0,16 [0,09; 0,29]	< 0,001
Progression der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Progression der Behinderung		HR 0,59 [0,25; 1,39]	0,229
Verbesserung der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung		HR 3,48 [1,56; 7,75]	0,002
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Ereignis:			
• Unerwünschte Ereignisse		HR 0,62 [0,47; 0,83]	0,001
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		HR 1,85 [0,86; 3,99]	0,115
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 1,90 [0,35; 10,37]	0,459
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 0,93 [0,27; 3,23]	0,912

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^a: - Infektionen der oberen Atemwege (HLT) - Lymphopenie und Leukopenie (NMQ) - Grippeartige Symptome	HR 1,90 [1,15; 3,14] HR 9,25 [2,79; 30,65] HR 0,11 [0,04; 0,27]	0,012 < 0,001 < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
- PedsQL Total Score (Veränderung seit Studienbeginn) - PedsQL Total Score (Responder)	MW-Differenz 5,61 [2,19; 9,04] RR 1,94 [1,28; 2,93]	0,001 0,002
EDSS: Expanded disability status scale; HLT: High-level term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NMQ: Novartis MedDRA Query; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko a: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.		

Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Gewicht, Ethnie, Region oder Krankheitsschwere (Tabelle 4-3). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation

Subgruppenmerkmal	Interaktions- test	Subgruppen	
Jährliche Rate bestätigter Schübe			
Geschlecht		weiblich	männlich
	p = 0,008	+	+
Zeit bis zum bestätigten Schub			

Subgruppenmerkmal	Interaktions- test	Subgruppen	
		weiblich	männlich
Geschlecht			
	p = 0,046	+	+
PedsQL			
Ethnie		Hispanisch/Latino	Andere
PedsQL – vom Patienten berichtet: Social Functioning	p = 0,036	+	=
Krankheitsschwere		EDSS-Wert < 3	EDSS-Wert ≥ 3
PedsQL – von den Eltern berichtet: Physical Health Summary Score	p = 0,040	+	=
PedsQL – von den Eltern berichtet: Responderanalysen	p = 0,036	+	=
EDSS: Expanded Disability Status Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory. Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab und deren Gruppengrößen mindestens zehn Patienten betrug. + Fingolimod signifikant überlegen ($p < 0,05$). = Kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,05$). – Fingolimod signifikant unterlegen ($p < 0,05$).			

Auswertung der Subpopulation D

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-4):

- **Bestätigte Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger bestätigte Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i. m. (Rate Ratio = 0,168; $p < 0,001$). Außerdem war das Schubrisiko unter Fingolimod um 85 % reduziert (HR = 0,15; $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod mehr als doppelt so hoch wie unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer: 78,13 % vs. 28,98 %).
- **Unerwünschte Ereignisse:**
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i. m. (HR = 0,19; $p = 0,033$). Lymphopenien und Leukopenien traten unter Fingolimod signifikant häufiger auf (RR = 20,61; $p = 0,035$; die HR war nicht bestimmbar).

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
Im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. erfuhren unter Fingolimod fast fünfmal so viele und damit statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL-Fragebogens (RR = 4,80; p = 0,002).

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation D)

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität:		
• Todesfälle gesamt	Keine	
Morbidität:		
Bestätigte Krankheitsschübe		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio 0,168 [0,076; 0,372]	< 0,001
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	HR 0,15 [0,06; 0,40]	< 0,001
Progression der Behinderung (EDSS)		
• Zeit bis zur Progression der Behinderung	HR 0,26 [0,05; 1,36]	0,112
Verbesserung der Behinderung (EDSS)		
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung	HR 2,02 [0,70; 5,85]	0,193
Unerwünschte Ereignisse		
Zeit bis zum Ereignis:		
• Unerwünschte Ereignisse	HR 0,81 [0,50; 1,33]	0,407
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR 2,29 [0,57; 9,15]	0,243
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR 0,54 [0,05; 5,91]	0,610
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR 0,36 [0,04; 3,45]	0,375
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a :		
Grippeartige Symptome	HR 0,19 [0,04; 0,87]	0,033

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• PedsQL Total Score (Veränderung seit Studienbeginn)	MW-Differenz 12,95 [6,55; 19,35]	< 0,001
• PedsQL Total Score (Responder)	RR 4,80 [1,81; 12,73]	0,002
EDSS: Expanded disability status scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NMQ: Novartis MedDRA Query; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko a: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.		

Subgruppenanalysen zur Subpopulation D

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Gewicht, Ethnie, Region, Krankheitsschwere oder Vortherapiestatus (Tabelle 4-5). Bei der Interpretation ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation D

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktions- test	Subgruppen		
Jährliche Rate bestätigter Schübe				
Geschlecht		weiblich	männlich	
	p = 0,039	+	+	
Region		Westeuropa	Osteuropa	Alle anderen Regionen
	p = 0,044	+	+	=
Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab und deren Gruppengrößen mindestens zehn Patienten betrug.				
+	Fingolimod signifikant überlegen (p < 0,05).			
=	Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p > 0,05).			
–	Fingolimod signifikant unterlegen (p < 0,05).			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde Fingolimod mit IFN-beta 1a i. m. verglichen.

Tabelle 4-6: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtpopulation und Subpopulation D)

Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Gesamtpopulation	Subpopulation D
Mortalität		
• Todesfälle gesamt	=	=
Morbidität		
• Bestätigte Krankheitsschübe	+	+
• Progression der Behinderung	=	=
• Verbesserung der Behinderung	+	=
• Unerwünschte Ereignisse (UE / SUE / Studienabbruch wegen UE)	+	=
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	+	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• PedsQL	+	+
PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. + Fingolimod signifikant besser ($p < 0,05$). (+) Fingolimod tendenziell besser ($0,05 < p < 0,1$). = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$). (-) Fingolimod tendenziell schlechter ($0,05 < p < 0,1$). - Fingolimod signifikant schlechter ($p < 0,05$).		

Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. nachweisbar.

Fingolimod zeigte in der Gesamtpopulation sowie in der Subpopulation D eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate und eine statistisch signifikante Reduktion des Schubrisikos. Der Zusatznutzen im Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe* wird als erheblich eingestuft.

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten (*Unerwünschte Ereignisse*) zeigte sich eine geringere Häufigkeit und damit ein Vorteil von Fingolimod im Auftreten grippeartiger

Symptome in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation D. Leukopenien und Lymphopenien waren unter Fingolimod in beiden Auswertungen zwar häufiger. Infektionen der oberen Atemwege traten unter Fingolimod aber lediglich in der Auswertung der Gesamtpopulation öfter auf, nicht jedoch in der Auswertung der Subpopulation D. Andere Infektionen traten nicht häufiger auf. Unerwünschte Ereignisse waren in der Gesamtpopulation unter Fingolimod seltener, in der Auswertung der Subpopulation D zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. SUE und Studien- bzw. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE waren zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich häufig. Insgesamt wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ausgegangen.

Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität in beiden Auswertungen, gemessen anhand des validierten PedsQL-Fragenbogens unter Anwendung einer validierten Relevanzschwelle.

Die Aussagekraft der RCT, die der Bewertung zugrunde liegen, ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der RCT uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Beleg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten.

Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere u. a. eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Aus der untersuchten Studie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen **erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtpopulation sowie in der Subpopulation pädiatrischer Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt.

Dieser Zusatznutzen ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe Ib, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

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.

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod bei pädiatrischen Patienten ab zehn Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) gemäß Zulassung. Angezeigt ist Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden pädiatrischen Patienten ab zehn Jahren (3):

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie;

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRT.

Im Modul 4D des Dossiers wird der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod in der nachfolgend beschriebenen Subpopulation dargestellt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der

Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie, die dem ursprünglich anvisierten Anwendungsgebiet entspricht.

Patientenpopulation:

Gegenstand des vorliegenden Moduls 4D sind pädiatrische Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt.

Ein vollständiger und angemessener Zyklus wurde in vorherigen Verfahren zu Ocrelizumab und Fingolimod auf sechs bis zwölf Monate spezifiziert (4, 5). Die Vorbehandlungsdauer wurde in der **PARADIGMS**-Studie nicht dokumentiert und kann daher nicht abgebildet werden. Es werden daher alle Patienten mit Vorbehandlung mit IFN-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat eingeschlossen. Je nach Vorbehandlung stellt die Studienbehandlung mit IFN-beta 1a i. m. eine Fortführung oder Umstellung der Therapie dar. Da Prüfern und Patienten die Vergleichstherapie bei Einschluss in die Studie bekannt war, wird davon ausgegangen, dass die Vergleichstherapie eine patientenindividuell angemessene Therapieoption darstellt.

Intervention und Vergleichstherapie:

Das Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten entspricht dem Wortlaut des Anwendungsgebiets für erwachsene Patienten. Die Novartis Pharma GmbH geht daher davon aus, dass die Definition der Subpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Anlehnung an die Nutzenbewertung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten erfolgen kann (siehe Modul 3D).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fingolimod für Kinder und Jugendliche ab zehn Jahren mit RRMS wird daher folgendermaßen definiert:

Tabelle 4-7: Intervention und Vergleichstherapie

Subpopulation	Intervention	Durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Für das Dossier gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie
Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	Fingolimod	Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN-beta) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie.	Interferon-beta 1a i. m.
a: Zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 14. Januar 2015 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2014-B-107). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fingolimod (Gilenya®) für Kinder und Jugendliche (ab zehn Jahren) mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) wurde folgendermaßen bestimmt (6): Interferon-beta 1a, Interferon-beta 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus. Das nun zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem im Beratungsgespräch diskutierten Wortlaut. Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten folgt nun dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Daher wird davon ausgegangen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in Anlehnung an die Nutzenbewertung von Fingolimod zur Anwendung bei erwachsenen Patienten definiert werden kann (7).			

Endpunkte:

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind als patientenrelevant zu betrachten:

Endpunkt	Im Dossier dargestellt
Mortalität	
• Todesfälle insgesamt	Ja
Morbidität	
• Bestätigte Krankheitsschübe	Ja
• Behinderungsprogression (EDSS-basiert)	Ja
• Verbesserung der Behinderung (EDSS-basiert)	Ja
• Unerwünschte Ereignisse	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• PedsQL	Ja

Studientypen:

Zur Beantwortung der Fragestellung sollte Evidenz der Stufen Ia (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 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten mit RRMS ab zehn Jahren.	Erwachsene Patienten oder Patienten, die jünger als zehn Jahre sind, Patienten mit anderer Erkrankung als RRMS bzw. Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die Behandlung mit Fingolimod im neuen Anwendungsgebiet in Frage kommen.
Intervention	Fingolimod 0,25 oder 0,5 mg, 1× täglich	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität • Morbidität (Krankheitsschübe, Progression oder Verbesserung der Behinderung, Schweregrad der Behinderung) • Unerwünschte Ereignisse (UE gesamt, Schwerwiegende UE gesamt, Abbruch wegen UE, UE von besonderem Interesse) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen
Studiendauer	Zwölf Monate und länger	Studien mit kürzerer Behandlungsdauer
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation	Ausschließlich andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the editor).

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 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um relevante Studien für den Vergleich von Fingolimod gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht.

Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich August 2018 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 4.3.2.2) 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 Unternehmen 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.

In den öffentlichen 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/>) wurde nach klinischen Studien mit Fingolimod analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen 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, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung 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-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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 Methodik 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 RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der

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.

eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item 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 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 an pädiatrischen Patienten mit schubförmiger MS erhoben. Dieses Studienkollektiv ist für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fingolimod im hier relevanten Anwendungsgebiet geeignet. Es entspricht der Patientengruppe, die für die Behandlung in Frage kommt.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie werden folgende Baseline-Patientencharakteristika der Subpopulation D dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Rasse/Ethnie
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Entwicklungsstatus (vorpubertär/pubertär)
- Erkrankungsdauer seit Diagnose bzw. Auftreten der ersten Symptome
- Anzahl der Schübe seit Diagnose

- Anzahl der Schübe in den letzten zwölf Monaten
- Anzahl der Schübe in den letzten 24 Monaten
- Schweregrad der Behinderung (EDSS)
- Vorbehandlungsstatus

Endpunkte:

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (8) ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen sind gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Morbidität patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringen, oder die Behandlungszufriedenheit können berücksichtigt werden.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fingolimod werden daher die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-9: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
• Todesfälle gesamt	Häufigkeit
Morbidität	
• Bestätigte Krankheitsschübe	Jährliche Schubrate; Zeit bis zum ersten Schub
• Progression der Behinderung	Zeit bis zur Behinderungsprogression
• Verbesserung der Behinderung	Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung
• Unerwünschte Ereignisse	Inzidenz und Zeit bis zum ersten Ereignis für UE / SUE / Studienabbruch wegen UE / Behandlungsabbruch wegen UE / UE von besonderem Interesse gemäß RMP
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• PedsQL	Veränderung gegenüber Studienbeginn und Responder-Rate (Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung zeigen)

Zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens wurden somit ausschließlich Endpunkte gewählt, die für die Studienziele geeignet und darüber hinaus patientenrelevant sind. Dies wird im Folgenden dargestellt:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit der aufgetretenen Todesfälle berichtet.

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben nach § 3 der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer und die Verringerung von Nebenwirkungen. Folgende Endpunkte zur Morbidität werden im Dossier dargestellt:

- **Bestätigte Krankheitsschübe**
Eine Verminderung der Zahl der Krankheitsschübe ist für Patienten mit RRMS unmittelbar relevant. Im Dossier dargestellt wird die jährliche Rate an bestätigten Krankheitsschüben sowie die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. Das Auftreten von Krankheitsschüben ist ein international akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet und wird auch bei der Zulassung neuer krankheitsmodifizierender Therapeutika als Parameter des Wirksamkeitsnachweises gefordert (9).
- **Progression bzw. Verbesserung der Behinderung**
Der Behinderungsgrad ist für die Patienten unmittelbar spürbar und damit relevant. Im Dossier dargestellt wird eine Progression bzw. eine Verbesserung der Behinderung. Diese ist definiert als eine Veränderung im EDSS-Wert um einen Punkt für Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis 5,0 bei Studienbeginn oder um 0,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS-Wert von 5,5 Punkten und höher (eine Erhöhung entspricht einer Progression, eine Verringerung entspricht einer Verbesserung). Die Veränderung der Behinderungsprogression ist ein international akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet und wird auch bei der Zulassung neuer krankheitsmodifizierender Therapeutika als Parameter des Wirksamkeitsnachweises gefordert (9).
- **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 (8).
Im vorliegenden Dossier werden jeweils die Häufigkeit sowie die Zeit bis zum ersten Ereignis berichtet für: UE, SUE, UE von besonderem Interesse (gemäß RMP) sowie Studien- bzw. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren

Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerten.

- **PedsQL**

Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (10, 11). Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtwert, Total summary score; Summenwert zur physischen Gesundheit, Physical health summary score; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit, Psychosocial summary score). Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID (Minimal important difference) von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben sowie eine MID von 4,5 für den Gesamtwert des Elternfragebogens (11).

Dargestellt werden für den PedsQL die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen und der Summenwerte nach zwölf Monaten. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht hatten (MID 4,4 bzw. 4,5).

Auswertungszeitpunkte

Die Kernphase der Studie **PARADIGMS** wurde ursprünglich mit einer festgelegten Dauer von 24 Monaten geplant. Per Amendment wurde diese auf eine flexible Dauer von bis zu 24 Monaten geändert (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Änderung erfolgte in Absprache mit den US-amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA und basierte auf einer verblindeten Reevaluierung der Fallzahl. Es konnte gezeigt werden, dass die Studie bei einer 24-monatigen Dauer over-powered wäre und die erforderliche statistische Power auch erreicht wird, wenn die Studie vorzeitig gestoppt wird. Dies sollte zum einen die Belastung der Patienten durch die doppelte Verblindung im Double-Dummy-Design reduzieren und zum anderen ein früheres Zulassungsverfahren und damit den früheren Zugang zum Medikament für pädiatrische Patienten ermöglichen.

Die Wirksamkeitsendpunkte werden daher für zwei Zeitpunkte ausgewertet:

- Studienende (End of study, EOS): Es gehen alle Patienten mit ihrer individuellen Behandlungsdauer ein,
- 12 Monate: Es erfolgt eine Auswertung nach zwölf Monaten Behandlungsdauer aller Patienten (es gehen nur Patienten ein, die bereits eine Behandlungsdauer von zwölf Monaten erreicht hatten).

Die Auswertungsvarianten stellen sicher, dass zum einen die maximale Behandlungsdauer eingeht und zum anderen ein einheitlicher Behandlungszeitraum abgebildet wird.

Die Sicherheit und Verträglichkeit wird für die maximale Beobachtungsdauer ausgewertet (Studienende).

Darstellung der Ergebnisse:

Die für das Dossier angefertigten Analysen wurden für die ITT-Population durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden durch adäquate Effektschätzer, korrespondierende Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, wurden das 95%-KI und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests 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 adjustierte Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und das dazugehörige Konfidenzintervall 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), die Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) als Risikoschätzer angegeben. Die OR wurde dabei basierend auf logistischen Regressionsmodellen berechnet, für das RR und die RD ergaben 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 über ein Cox-Regressionsmodell berechnete Hazard-Ratio (HR) 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 inklusive 95%-KI und p-Wert basierend auf der Negativ-Binomialregression geschätzt wurden. Der Standardfehler (Standard error, SE) wurde gegebenenfalls aus der Standardabweichung (Standard deviation, SD) unter der Verwendung der Formel $SE = SD/\sqrt{n}$ berechnet.

In alle Modelle wurden neben dem Faktor Behandlungsarm die Kovariaten Region, pubertärer Status gemäß Tanner-Score und die Anzahl der Schübe innerhalb von zwei Jahren vor Randomisierung aufgenommen. In den im Studienbericht dargestellten Analysen war der pubertäre Status gemäß IVRS-Erhebung zum Studieneinschluss als Kovariate eingegangen. Hieraus ergeben sich im Vergleich zum vorliegenden Dossier ggf. geringfügig abweichende Ergebnisse. Für das Dossier wurde die Erfassung gemäß Tanner-Score verwendet, da dies eine valide Bewertungsgrundlage darstellt, die der IVRS-Erhebung zugrundeliegenden Kriterien hingegen unklar waren.

Sofern nicht anders angegeben, entstammen alle dargestellten Ergebnisse den Zusatzanalysen zur **PARADIGMS**-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.

Für die Population der pädiatrischen Patienten mit schubförmiger MS waren keine Meta-Analysen erforderlich, da nur eine relevante RCT identifiziert wurde (**PARADIGMS-Studie**), in der Fingolimod gegen IFN-beta 1a i. m. geprüft wurde.

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.

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 **PARADIGMS**-Studie wurden Sensitivitätsanalysen bei der Auswertung durchgeführt und im Studienbericht aufgeführt (12). Weiterhin können die im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie zur Einschätzung der Robustheit herangezogen werden.

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.

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

Präspezifizierte Subgruppen:

- Alter (≤ 12 Jahre; > 12 Jahre),
- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Pubertätsstatus (vorpubertär, d. h. Tanner-Score < 2 ; pubertär, d. h. Tanner-Score ≥ 2),
- Gewicht (≤ 40 kg; > 40 kg),
- Ethnie (Hispano/Latino, andere).

Zusätzlich definierte Subgruppen:

- Region (Westeuropa, Osteuropa, alle anderen Regionen),
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert < 3 ; EDSS-Wert ≥ 3),
- Art der Vorbehandlung.

Die Trennpunkte für die Subgruppen Alter, Pubertätsstatus, Gewicht und Ethnie wurden analog zu den Subgruppenanalysen im Studienbericht gewählt. Die Subgruppen Region und Krankheitsschwere wurden ergänzt, um die Anforderungen der Verfahrensordnung zu erfüllen. Der Trennpunkt für die Krankheitsschwere ist darin begründet, dass ein EDSS-Wert von 3 als Schwelle für eine irreversible Behinderung (Point of no return) gilt (1). Ein Wert von 3 bedeutet eine mäßige Behinderung (Grad 3) in einem funktionellen System oder milde Einschränkungen (Grad 2) in drei bis vier funktionellen Systemen. Als funktionelle Systeme werden die neurologischen Bereiche bezeichnet, die in die Erfassung des EDSS-Werts einfließen (2). Eine Subgruppenanalyse nach der Art der Vorbehandlung wurde aufgenommen, um den Behandlungseffekt in Abhängigkeit einer Fortführung bzw. eines Wechsels der Basistherapie zu betrachten.

Subgruppenanalysen für kategorielle Variablen wurden nur durchgeführt, wenn dies basierend auf der Anzahl an Ereignissen auf Gesamtstudienebene als sinnvoll angesehen wurde bzw. die Anzahl der Ereignisse als ausreichend für die Anpassung der den Analysen zugrundeliegenden Modelle angesehen wurde.

Mögliche Effektmodifikationen 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 < 0,05 zeigt einen Beleg für eine Interaktion an.

Ergebnisse werden im Dossier nur für diejenigen Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab und bei denen die Gruppengröße bei mindestens zehn Patienten lag.

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 Analysemethode 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

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. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Aufgrund der vorliegenden direkten Evidenz wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 in den Abschnitten 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 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PARADIGMS	Ja	Ja	Abgeschlossen ^b	Bis zu 24 Monate	Fingolimod 0,25 bzw. 0,5 mg, 1× täglich ^c IFN-beta 1a i. m., 1× wöchentlich

a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte in den Abschnitten 2.7.3, 2.7.4, 5.2 und 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, jeweils als Zulassungsstudie gekennzeichnet.

b: Die Hauptphase der Studie wurde abgeschlossen. Eine offene Extensionsphase zur weiteren Beobachtung der Patienten unter einer Fingolimod-Behandlung läuft noch bis 2022.

c: Abhängig vom Körpergewicht: Fingolimod 0,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht > 40 kg; Fingolimod 0,25 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 1. Oktober 2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

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.

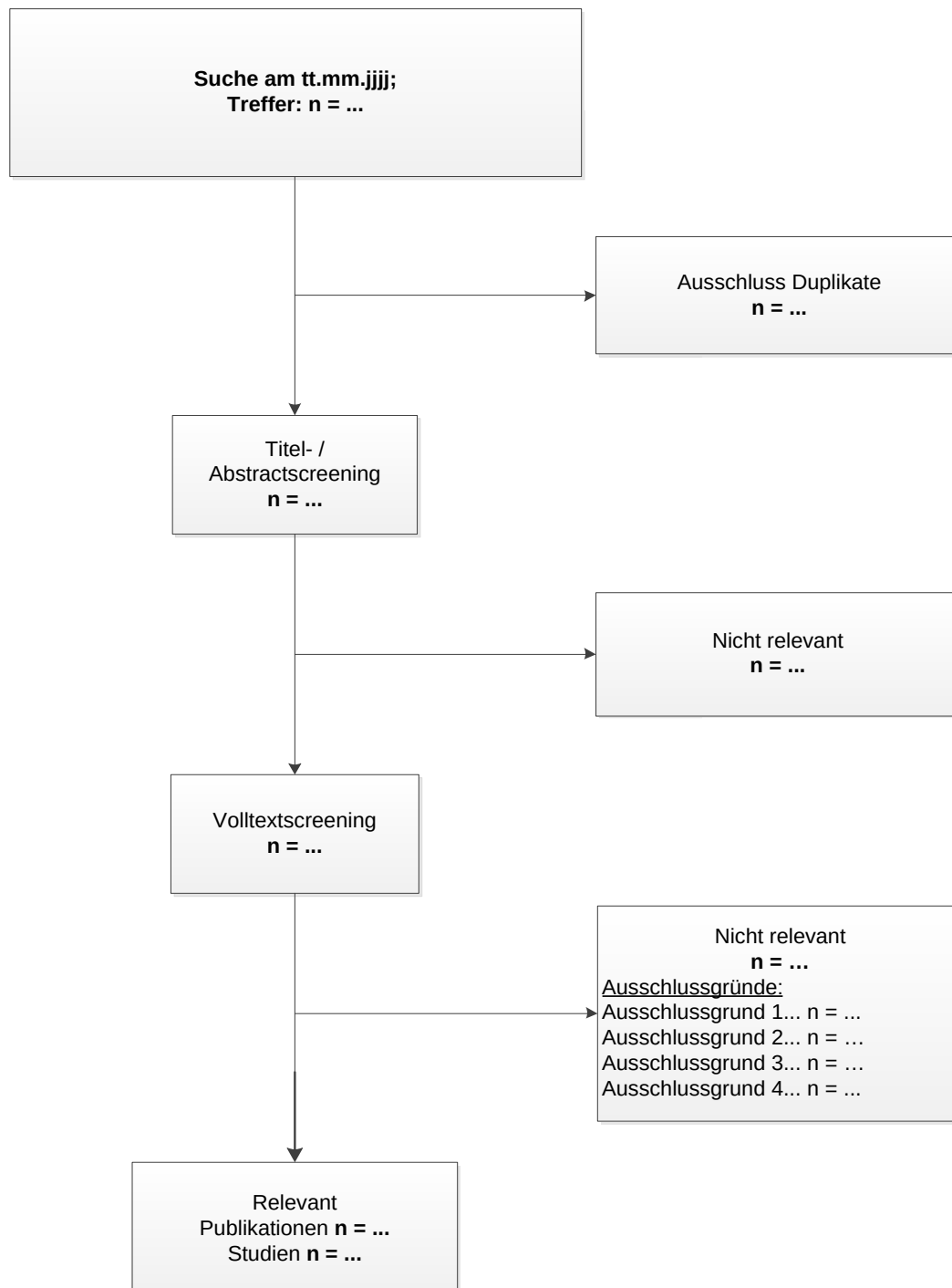


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

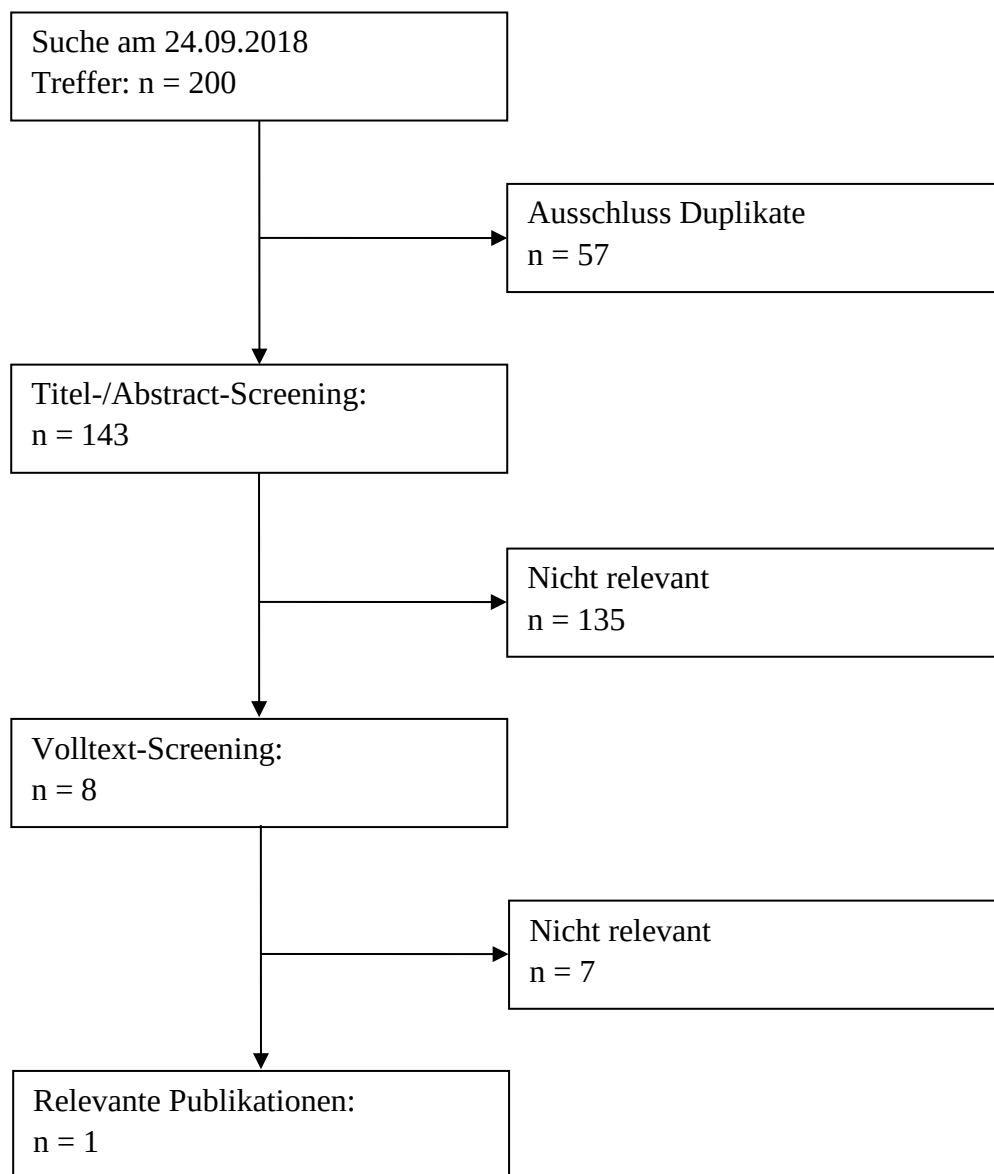


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen

Sie fü 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 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 4-12: 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)
PARA-DIGMS	clinicaltrials.gov (13) ICTRP (14, 15) EU-CTR (16) Pharmnet.bund (17)	Ja	Ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 25. September 2018 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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
PARA-DIGMS	Ja	Ja	Nein	Ja (12)	Ja (13-17)	Ja (18)
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.						

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 4-14: 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
PARA-DIGMS	RCT, doppelblind, parallel	Pädiatrische Patienten mit schubförmiger MS im Alter von 10 bis < 18 Jahren; ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten zwei Jahren oder ≥ 1 Gd+- Läsion in den letzten sechs Monaten.	Fingolimod 0,5 mg (> 40 kg) / 0,25 mg (≤ 40 kg), 1× täglich; N = 107 IFN-beta 1a i. m., 1× wöchentlich; N = 108	Bis zu 24 Monate; Mediane Beobachtungsdauer (Min; Max): 589,5 Tage (9,0; 767,0)	87 Zentren in 26 Ländern weltweit (Australien, Österreich, Weißrussland, Brasilien, Bulgarien, Kanada, Kroatien, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Schweden, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich, USA)	<u>primär</u> : Bestätigte Krankheitsschübe <u>sekundär</u> : Veränderung des Behinderungsgrads (EDSS), gesund- heitsbezogene Lebensqualität (PedsQL), Unerwünschte Ereignisse.

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

Studie	Fingolimod 0,25/0,5 mg	IFN-beta 1a i. m.	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PARADIGMS	Fingolimod 0,5 mg (> 40 kg) / 0,25 mg (≤ 40 kg), 1× täglich, oral + Placebo-Injektion	IFN-beta 1a i. m., 1× wöchentlich + Placebo-Kapseln	Keine

Tabelle 4-16: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Gesamt (N = 214)
Beobachtungsdauer			
MW ± SD (Tage)	607,0 ± 149,41	528,3 ± 185,84	567,6 ± 172,78
Median (Tage)	647,0	553,0	589,5
Minimum; Maximum (Tage)	9 – 767	30 – 750	9 – 767
Patienten ≥365 Tage in der Studie, n (%)	102 (95,3)	88 (82,2)	190 (88,8)
Patienten <365 Tage in der Studie, n (%)	5 (4,7)	19 (17,8)	24 (11,2)
Studienabbrecher, n (%)	3 (2,8)	11 (10,3)	14 (6,5)
Interimspatienten ^a , n (%)	2 (1,9)	8 (7,5)	10 (4,7)
MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; SD: Standard deviation [Standardabweichung]. a: Patienten, die nicht im angegebenen Zeitraum die Studienteilnahme abgebrochen haben, aber aufgrund der Interimsanalyse auch nicht die Möglichkeit hatten, länger an der Studie teilzunehmen. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.2 (19).			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Gesamt (N = 214)
Alter (Jahre)			
MW ± SD	15,2 ± 2,00	15,4 ± 1,61	15,3 ± 1,81
Median	16,0	16,0	16,0
Spanne	10 – 17	11 – 18	10 – 18

PARADIGMS	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Gesamt (N = 214)
Altersgruppen (Jahre), n (%)			
< 10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 10 bis ≤ 12	13 (12,1)	9 (8,4)	22 (10,3)
> 12 bis < 18	94 (87,9)	95 (88,8)	189 (88,3)
≥ 18 ^a	0 (0,0)	3 (2,8)	3 (1,4)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	70 (65,4)	64 (59,8)	134 (62,6)
Männlich	37 (34,6)	43 (40,2)	80 (37,4)
Rasse, n (%)			
Weiß	100 (93,5)	97 (90,7)	197 (92,1)
Indianisch oder inidigene Völker Alaskas	3 (2,8)	2 (1,9)	5 (2,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,9)	3 (2,8)	4 (1,9)
Asiatisch	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige	2 (1,9)	5 (4,7)	7 (3,3)
Gewicht (kg), n (%)			
≤ 40	9 (8,4)	1 (0,9)	10 (4,7)
> 40	98 (91,6)	106 (99,1)	204 (95,3)
BMI (kg/m²)			
MW ± SD	22,5 ± 4,98	22,5 ± 4,02	22,5 ± 4,51
Median	21,7	21,6	21,6
Spanne	13 – 41	14 – 35	13 – 41
Pubertätsstadium (Tanner-Stadien), n (%)			
Vorpubertär (< 2)	7 (6,5)	3 (2,8)	10 (4,7)
Pubertär (≥ 2)	98 (91,6)	104 (97,2)	202 (94,4)
Keine Angabe	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (0,9)
BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Patienten in der Kategorie; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]. a: Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung < 18 Jahre alt. Die Rechtslage erlaubte nur die Dokumentation des Geburtsjahrs. Für die Berechnung wurde der erste Tag des Geburtsjahres herangezogen. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.4 (19).			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankung, Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Gesamt (N = 214)
Dauer der MS-Erkrankung seit Erstdiagnose (Jahre)			
MW ± SD	1,1 ± 1,25	1,3 ± 1,40	1,2 ± 1,33
Median	0,7	0,7	0,7
Spanne	0 – 8	0 – 7	0 – 8
Dauer der MS-Erkrankung seit ersten Symptomen (Jahre)			
MW ± SD	1,9 ± 1,70	2,4 ± 2,06	2,1 ± 1,90
Median	1,2	1,7	1,5
Spanne	0 – 9	0 – 11	0 – 11
Anzahl der Schübe seit der MS-Diagnose			
MW ± SD	1,5 ± 1,62	1,6 ± 1,72	1,6 ± 1,67
Median	1,0	1,0	1,0
Spanne	0 – 11	0 – 9	0 – 11
Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten			
MW ± SD	1,5 ± 0,95	1,5 ± 0,93	1,5 ± 0,93
Median	1,0	1,0	1,0
Spanne	0 – 4	0 – 7	0 – 7
Anzahl der Schübe in den letzten 24 Monaten			
MW ± SD	2,4 ± 1,44	2,5 ± 1,33	2,4 ± 1,38
Median	2,0	2,0	2,0
Spanne	0 – 8	1 – 9	0 – 9
EDSS-Wert			
N'	105	107	212
MW ± SD	1,5 ± 1,15	1,6 ± 0,90	1,5 ± 1,03
Median	1,5	1,5	1,5
Spanne	0 – 6	0 – 4	0 – 6
Vorherige Behandlungen			
Unvorbehandelte Patienten	69 (64,5)	67 (62,6)	136 (63,6)
Patienten mit Vorbehandlung	38 (35,5)	40 (37,4)	78 (36,4)
MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.5 (19).			

Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation D)

PARADIGMS – Subpopulation D	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Gesamt (N = 71)
Beobachtungsdauer			
MW ± SD (Tage)	621,8 ± 114,27	520,1 ± 204,46	565,9 ± 176,27
Median (Tage)	656,0	559,0	591,0
Minimum; Maximum (Tage)	409; 751	94; 750	94; 751
Patienten ≥365 Tage in der Studie, n (%)	32 (100,0)	31 (79,5)	63 (88,7)
Patienten <365 Tage in der Studie, n (%)	0 (0,0)	8 (20,5)	8 (11,3)
Studienabbrecher, n (%)	0	6 (15,4)	6 (8,5)
Interimpatienten ^a , n (%)	0	2 (5,1)	2 (2,8)
MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; SD: Standard deviation [Standardabweichung].			
a: Patienten, die nicht im angegebenen Zeitraum die Studienteilnahme abgebrochen haben, aber aufgrund der Interimsanalyse auch nicht die Möglichkeit hatten, länger an der Studie teilzunehmen.			
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.2 (20).			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Subpopulation D)

PARADIGMS – Subpopulation D	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Gesamt (N = 71)
Alter (Jahre)			
MW ± SD	15,6 ± 1,88	15,7 ± 1,42	15,6 ± 1,63
Median	16,0	16,0	16,0
Spanne	10 – 17	12 – 18	10 – 18
Altersgruppen (Jahre), n (%)			
< 10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 10 bis ≤ 12	2 (6,3)	1 (2,6)	3 (4,2)
> 12 bis < 18	30 (93,8)	37 (94,9)	67 (94,4)
≥ 18 ^a	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,4)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	22 (68,8)	24 (61,5)	46 (64,8)
Männlich	10 (31,3)	15 (38,5)	25 (35,2)

PARADIGMS – Subpopulation D	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Gesamt (N = 71)
Rasse, n (%)			
Weiß	28 (87,5)	35 (89,7)	63 (88,7)
Indianisch oder indigene Völker Alaskas	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (2,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0,0)	2 (5,1)	2 (2,8)
Asiatisch	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,4)
Sonstige	1 (3,1)	2 (5,1)	3 (4,2)
Gewicht (kg), n (%)			
≤ 40	3 (9,4)	0 (0,0)	3 (4,2)
> 40	29 (90,6)	39 (100,0)	68 (95,8)
BMI (kg/m²)			
MW ± SD	24,48 ± 5,890	23,12 ± 3,949	23,73 ± 4,929
Median	23,49	22,27	22,88
Spanne	13,3 – 41,2	15,8 – 30,3	13,3 – 41,2
Pubertätsstadium (Tanner-Stadien), n (%)			
Vorpubertär (< 2)	3 (9,4)	0 (0,0)	3 (4,2)
Pubertär (≥ 2)	28 (87,5)	39 (100,0)	67 (94,4)
Keine Angabe	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,4)
BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Patienten in der Kategorie; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]. a: Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung < 18 Jahre alt. Die Rechtslage erlaubte nur die Dokumentation des Geburtsjahrs. Für die Berechnung wurde der erste Tag des Geburtsjahres herangezogen. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.4 (20).			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankung, Subpopulation D)

PARADIGMS – Subpopulation D	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Gesamt (N = 71)
Dauer der MS-Erkrankung seit Erstdiagnose (Jahre)			
MW ± SD	1,69 ± 1,364	2,04 ± 1,398	1,88 ± 1,384
Median	1,24	1,61	1,52
Spanne	0,4 – 6,1	0,4 – 6,3	0,4 – 6,3
Dauer der MS-Erkrankung seit den ersten Symptomen (Jahre)			
MW ± SD	2,41 ± 1,810	3,30 ± 2,622	2,90 ± 2,320
Median	1,75	2,32	2,04
Spanne	0,5 – 7,3	0,4 – 10,9	0,4 – 10,9

PARADIGMS – Subpopulation D	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Gesamt (N = 71)
Anzahl der Schübe seit der MS-Diagnose			
MW ± SD	1,9 ± 1,27	2,4 ± 2,00	2,2 ± 1,71
Median	2,0	2,0	2,0
Spanne	0 – 5	0 – 9	0 – 9
Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten			
MW ± SD	1,6 ± 0,87	1,5 ± 1,10	1,5 ± 1,00
Median	1,0	1,0	1,0
Spanne	1 – 4	1 – 7	1 – 7
Anzahl der Schübe in den letzten 24 Monaten			
MW ± SD	2,7 ± 1,65	2,8 ± 1,71	2,7 ± 1,67
Median	2,5	2,0	2,0
Spanne	1 – 8	1 – 9	1 – 9
EDSS-Wert			
N'	32	39	71
MW ± SD	1,75 ± 1,157	1,68 ± 0,790	1,71 ± 0,966
Median	1,50	1,50	1,50
Spanne	0,0 – 5,5	0,0 – 3,5	0,0 – 5,5
Vorherige Behandlungen			
Unvorbehandelte Patienten	0	0	0
Patienten mit Vorbehandlung	32 (100,0)	39 (100,0)	71 (100,0)
EDSS: Expanded disability status scale; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].			
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.5 (20).			

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 **PARADIGMS** ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design

Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten im Alter von 10 bis < 18 Jahren mit schubförmiger MS. Die Diagnose der MS erfolgte über die revidierten Konsensuskriterien für pädiatrische MS von 2007 (21) bzw. die 2010 revidierten McDonald-Kriterien (22). Die Patienten sollten folgende Kriterien zur Krankheitsaktivität erfüllen:

- mindestens einen Schub im letzten Jahr oder
- mindestens zwei Schübe in den letzten zwei Jahren oder
- mindestens eine Gd+-Läsion in den letzten sechs Monaten.

Der EDSS-Wert zu Studienbeginn sollte bei 0 bis einschließlich 5,5 liegen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vorbehandlung wurde nicht vorgenommen.

Die Studie bestand aus zwei Behandlungsarmen. In einem erhielten die Patienten 1× täglich eine Kapsel mit Fingolimod, jeweils 0,5 mg (Kinder > 40 kg Körpergewicht) oder 0,25 mg (Kinder ≤ 40 kg Körpergewicht) zur oralen Einnahme. Im zweiten Behandlungsarm erhielten die Patienten 1× 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).

Die Kernphase der Studie **PARADIGMS** wurde ursprünglich mit einer festgelegten Dauer von 24 Monaten geplant. Per Amendment wurde diese auf eine flexible Dauer von bis zu 24 Monaten geändert. Die Änderung erfolgte in Absprache mit den US-amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA und basierte auf einer verblindeten Reevaluierung der Fallzahl. Es konnte gezeigt werden, dass die Studie bei einer 24-monatigen Dauer over-powered wäre und die erforderliche statistische Power auch erreicht wird, wenn die Studie vorzeitig gestoppt wird. Dies sollte zum einen die Belastung der Patienten durch die doppelte Verblindung im Double-Dummy-Design reduzieren und zum anderen ein früheres Zulassungsverfahren und damit den früheren Zugang zum Medikament für pädiatrische Patienten ermöglichen.

Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 589,5 Tagen. 88,8 % der Patienten wiesen eine Beobachtungsdauer von mindestens 365 Tagen auf. Der Anteil lag im Fingolimod-Arm mit 95,3 % tendenziell etwas höher als im IFN-Arm (82,2 %), da im IFN-Arm mehr Patienten die Studie abgebrochen hatten (Tabelle 4-16).

Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, die Veränderung des Behinderungsgrades (EDSS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

In der Studienpopulation waren sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn sehr ähnlich.

Die Studienpopulation ist in ihren demographischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn (23), in der Diagnose (24) und in der Vorbehandlung (25) weitestgehend strukturgleich zur pädiatrischen Population mit schubförmiger MS in Deutschland. 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 4-22: 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			
PARADIGMS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde für die Studie **PARADIGMS** als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz lag vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, und die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt. 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.

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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Krankheits- schübe	Progression bzw. Verbes- serung der Behinderung	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheits- bezogene Lebensqualität
PARA- DIGMS	Ja	Ja	Ja	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.

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

ITT/FAS Das Intention-to-treat Set (ITT) / Full Analysis Set (FAS) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gemäß dem Intent-to-treat-Prinzip wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren.

Alle Analysen zu Endpunkten der Wirksamkeit basieren auf dem ITT/FAS.

SAF Das Safety Set (SAF) beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie randomisiert wurden oder nicht. Die Patienten wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, deren Behandlung sie erhalten haben.

Alle Analysen zu Endpunkten der Sicherheit basieren auf dem SAF.

Tabelle 4-24: Patientendisposition und Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Fingolimod 0,25/0,5 mg	IFN-beta 1a i. m.	Gesamt
Randomisiert	107	108	215
Full Analysis Set, n (%)	107 (100,0)	107 (100,0)	214 (100,0)
<u>Ausschlussgründe, n (%)</u>			
Administrative Probleme	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,5)
Abbruch der Studienteilnahme (FAS), n (%)	7 (6,5)	19 (17,8)	26 (12,1)
<u>Gründe für den Studienabbruch, n (%)</u>			
Entscheidung des Arztes	1 (0,9)	2 (1,9)	3 (1,4)
Therapieeffekt nicht befriedigend	0 (0,0)	7 (6,5)	7 (3,3)
Widerruf der Einverständniserklärung	3 (2,8)	5 (4,7)	8 (3,7)
Entscheidung des Patienten/Vormunds	0 (0,0)	2 (1,9)	2 (0,9)
Abweichung vom Protokoll	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,5)
Unerwünschtes Ereignis	3 (2,8)	2 (1,9)	5 (2,3)
FAS: Full Analysis Set [<i>Population zur Gesamtauswertung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.1 (19).			

Tabelle 4-25: Patientendisposition und Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation D)

PARADIGMS	Fingolimod 0,25/0,5 mg	IFN-beta 1a i. m.	Gesamt
Randomisiert	32	40	72
Full Analysis Set, n (%)	32 (100,0)	39 (100,0)	71 (100,0)
<u>Ausschlussgründe, n (%)</u>			
Administrative Probleme		1 (2,6)	1 (1,4)
Abbruch der Studienteilnahme (FAS), n (%)	2 (6,3)	10 (25,6)	12 (16,9)
<u>Gründe für den Studienabbruch, n (%)</u>			
Entscheidung des Arztes	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,4)
Therapieeffekt nicht befriedigend	0 (0,0)	6 (15,4)	6 (8,5)
Widerruf der Einverständniserklärung	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,4)
Abweichung vom Protokoll	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,4)
Unerwünschtes Ereignis	1 (3,1)	2 (5,1)	3 (4,2)
FAS: Full Analysis Set [<i>Population zur Gesamtauswertung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.1 (20).			

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts *Mortalität*

Studie	Operationalisierung
PARADIGMS	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 erhoben. 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. Im Studienbericht sind folgende Ereignisse analysiert und berichtet: 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Mortalität* 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
PARADIGMS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **PARADIGMS**-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 (8).

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 4-28: Ergebnisse für Endpunkt *Mortalität (Todesfälle)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i.m. (N = 107)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^c p-Wert ^b	RD [95%-KI] ^c p-Wert ^b
Mortalität					
Todesfälle – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko. a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen. b: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$. c: Kann nicht angegeben werden, wenn in keiner Gruppe Ereignisse auftraten. Quelle: Studienbericht Tabelle 12-7 (12).					

In der Studie **PARADIGMS** 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 **PARADIGMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **PARADIGMS**-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 Bestätigte 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 4-29: Operationalisierung des Endpunkts *Bestätigte Krankheitsschübe*

Studie	Operationalisierung
PARADIGMS	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 ($< 37,5^{\circ}\text{C}$) oder eine Infektion aufgetreten sein. 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 einen Punkt auf zwei verschiedenen „Funktionellen Systemen“ (FS) der EDSS oder einem Anstieg um zwei Punkte auf einem FS (ausschließlich Darm/Blase oder zerebrales FS) einherging. Das Auftreten von Symptomen eines Krankheitsschubs wurde bei jeder Visite 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. Berichtet werden folgende Endpunkte: - Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe (ARR) als Rate Ratio, basierend auf einem negativ-binomialen Regressionmodell. 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. - Zeit bis zum ersten bestätigten Schub bzw. Wahrscheinlichkeit 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.

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 4-30: 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
PARADIGMS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die **PARADIGMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe* als niedrig bewertet, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und unabhängiger Prüfer) 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 bestätigten 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 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe				
Studienende				
N'	105	107		
Anzahl der Patienten mit Schüben	15	58		
Anzahl der Schübe	25	120		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,118 [0,074; 0,188]	0,688 [0,523; 0,904]	0,171 [0,101; 0,291]	< 0,001
Monat 12				
N'	105	107		
Anzahl der Patienten mit Schüben	13	48		
Anzahl der Schübe	17	76		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,132 [0,079; 0,223]	0,680 [0,521; 0,887]	0,195 [0,111; 0,342]	< 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 2.1 (19).				

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N=32)	IFN-beta 1a i.m. (N=39)	Rate Ratio [95%-KI]	p-Wert
Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe				
Studienende				
N'	31	39		
Anzahl der Patienten mit Schüben	7	27		
Anzahl der Schübe	12	65		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,188 [0,094; 0,377]	1,116 [0,783; 1,591]	0,168 [0,076; 0,372]	< 0,001
Monat 12				
N'	31	39		
Anzahl der Patienten mit Schüben	5	23		
Anzahl der Schübe	8	41		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,175 [0,074; 0,413]	1,119 [0,799; 1,567]	0,157 [0,062; 0,399]	< 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 2.1 (20).				

In den Auswertungen der Gesamtpopulation sowie der Subpopulation D der **PARADIGMS**-Studie war die jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe unter Fingolimod statistisch signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i. m. (Tabelle 4-31).

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub				
Studienende				
N'	105	107		
Anzahl der Ereignisse	15	58		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	69,7 [32,0; k. A.]		
Anteil schubfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	85,74 [79,04; 92,43]	38,83 [27,40; 50,26]		
			0,16 [0,09; 0,29]	< 0,001
Monat 12				
N'	105	107		
Anzahl der Ereignisse	13	48		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil schubfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	87,71 [81,44; 93,97]	54,75 [45,27; 64,23]		
			0,18 [0,09; 0,35]	< 0,001
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 3.1 (19)				

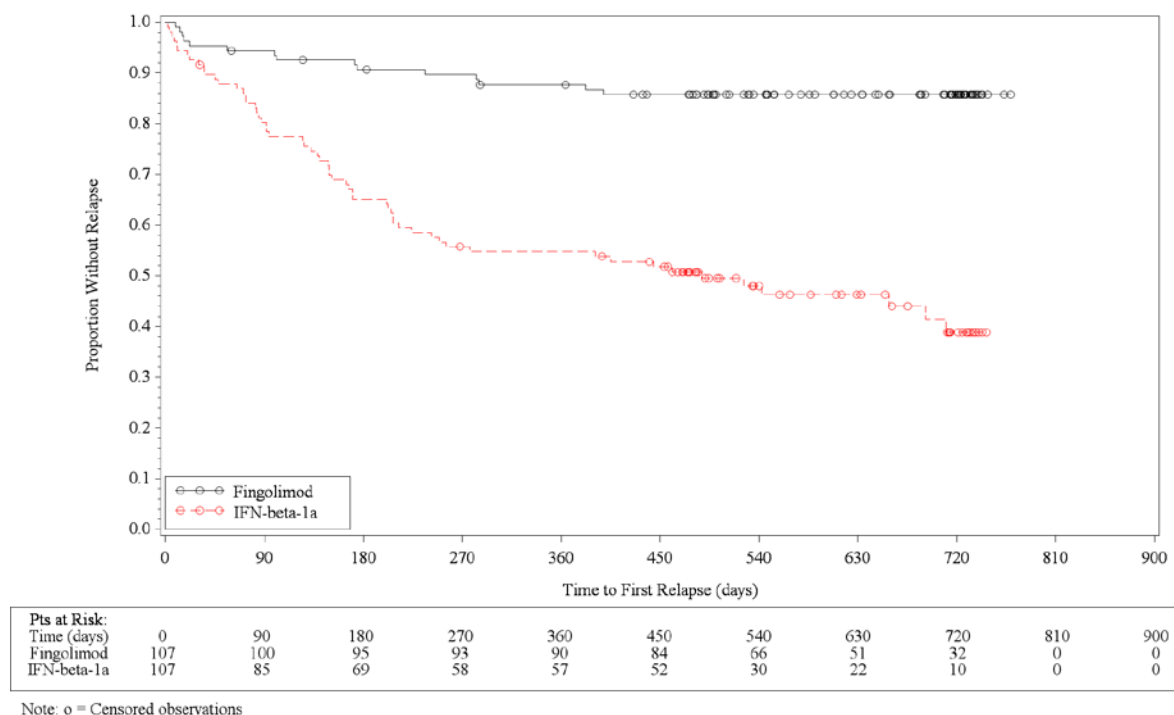


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

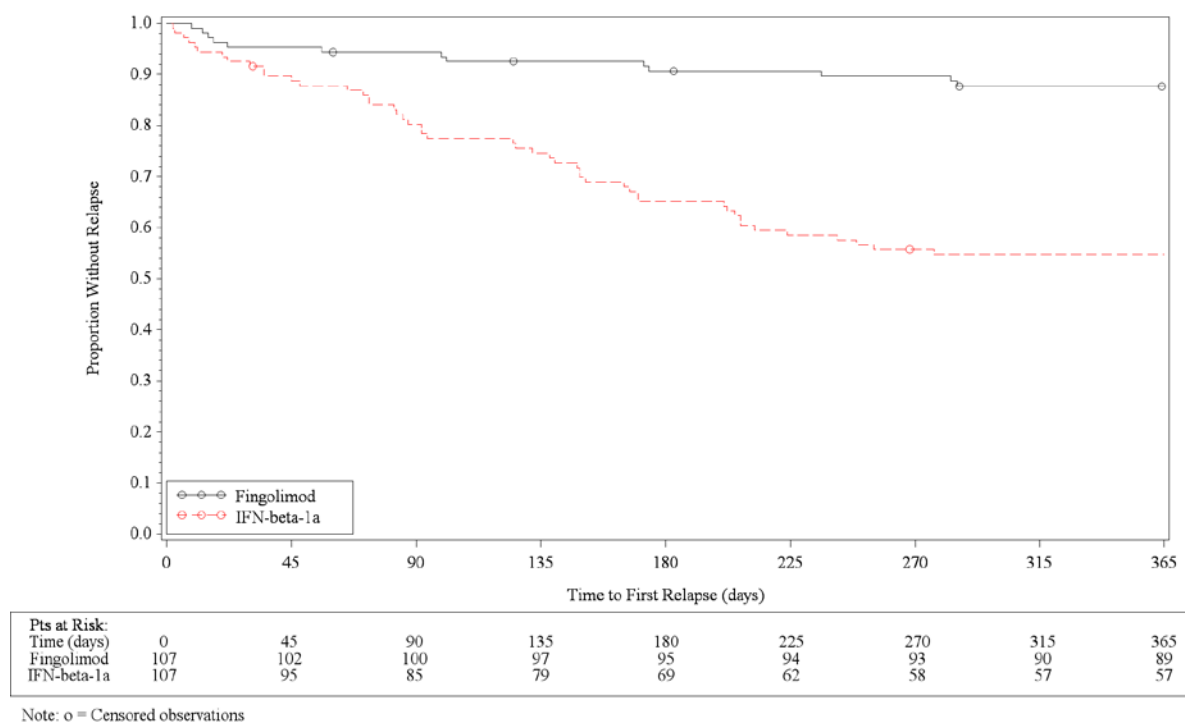


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N=32)	IFN-beta 1a i. m. (N=39)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub				
Studienende				
N'	31	39		
Anzahl der Ereignisse	7	27		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	28,9 [21,1; 69,7]		
Anteil schubfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	78,13 [63,80; 92,45]	28,98 [14,19; 43,77]		
			0,15 [0,06; 0,40]	<0,001
Monat 12				
N'	31	39		
Anzahl der Ereignisse	5	23		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	28,9 [21,1; k. A.]		
Anteil schubfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	84,38 [71,79; 96,96]	40,87 [25,39; 56,34]		
			0,12 [0,04; 0,40]	<0,001
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 3.1 (20)				

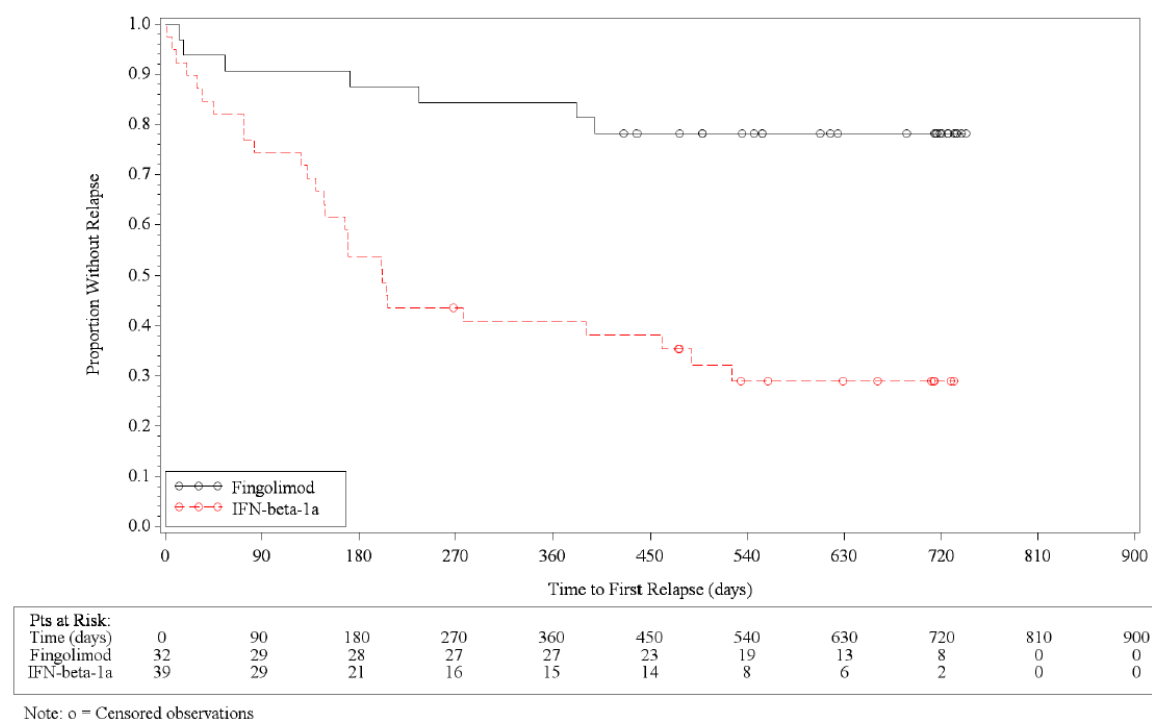


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

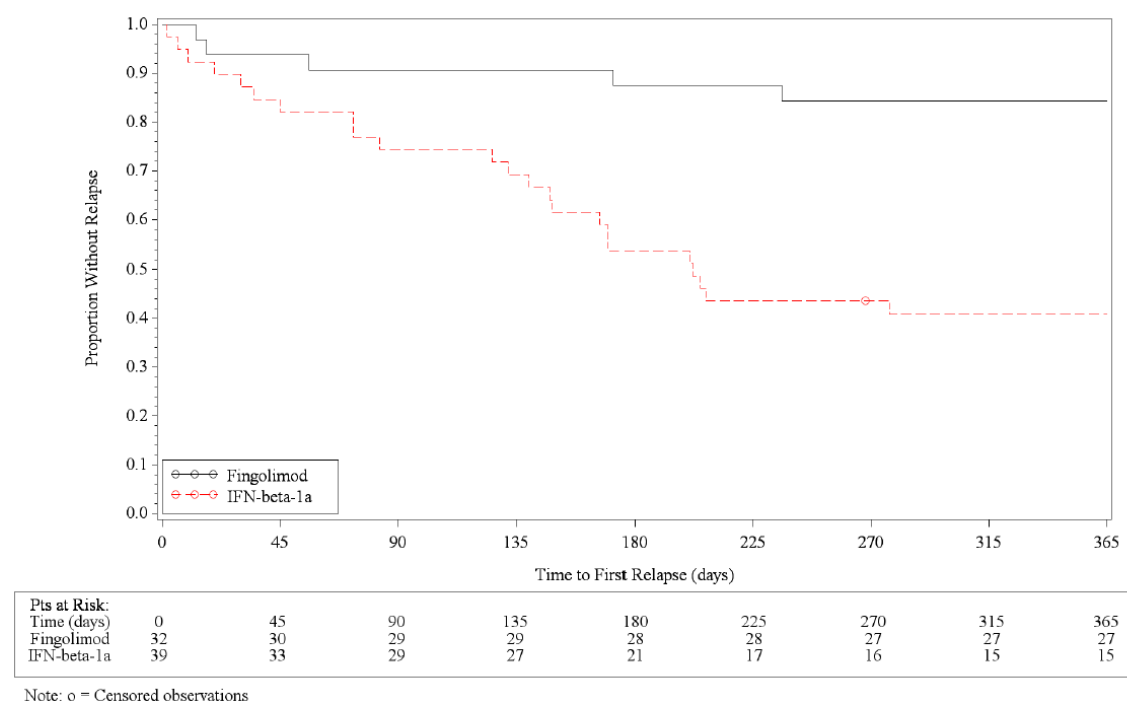


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

In der Auswertung der Gesamtpopulation war das Schubrisiko unter Fingolimod statistisch signifikant um 84 % reduziert. Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod um mehr als das Doppelte erhöht im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. (Tabelle 4-33).

In der Auswertung der Subpopulation D war das Schubrisiko unter Fingolimod statistisch signifikant um 85 % reduziert. Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod ebenfalls um mehr als das Doppelte erhöht im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. (Tabelle 4-34).

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

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **PARADIGMS**-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.

4.3.1.3.1.3 Progression der Behinderung – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts *Progression der Behinderung*

Studie	Operationalisierung
PARADIGMS	Die <i>Progression der Behinderung</i> wurde anhand des EDSS-Punktwerts abgeleitet. Die EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (26, 27). Sie 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 sind (mögliche Symptome in Klammern): 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), zerebrale Funktionen (z. B. Wesensveränderung, Demenz) und andere Funktionen (andere neurologische Bereiche, die auf MS zurückzuführen sind). Die Erhebung des EDSS-Werts erfolgte während der Screening-Visite, alle drei Monate während der Studie sowie bei einem Krankheitsschub. Die Progression der Behinderung war definiert als Erhöhung des EDSS-Werts um einen Punkt für Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis 5,0 bei Studienbeginn oder um 0,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS-Wert von 5,5 Punkten. Eine bestätigte Progression der Behinderung („3-month-confirmed disability progression“) war definiert als eine auch drei Monate nach der ersten Erhöhung fortdauernde Erhöhung des EDSS-Werts im Vergleich zu Studienbeginn. EDSS-Werte, die während eines Schubs erhoben wurden, fanden keine Berücksichtigung. Außerdem musste jeder EDSS-Punktwert, der während der dreimonatigen Phase ermittelt wurde, ebenfalls die Kriterien für eine Progression erfüllen. Im Dossier wird die Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung aus einer Kaplan-Meier-Schätzung, inkl. Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12 basierend auf dem EDSS-Wert, berichtet. Angegeben wird der Schätzer für die HR mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert, basierend auf einer Cox-Regressionsanalyse.

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Progression der Behinderung* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGMS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die **PARADIGMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progression der Behinderung* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und unabhängiger Prüfer) 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. 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 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Zeit bis zur bestätigten Progression				
Studienende				
N'	105	107		
Anzahl der Ereignisse	10	14		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil progressionsfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	89,53 [83,17; 95,90]	85,84 [78,94; 92,74]		
			0,59 [0,25; 1,39]	0,229
Monat 12				
N'	105	107		
Anzahl der Ereignisse	7	9		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil progressionsfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	93,46 [88,77; 98,14]	91,59 [86,33; 96,85]		
			0,63 [0,22; 1,80]	0,392
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 5.1 (19).				

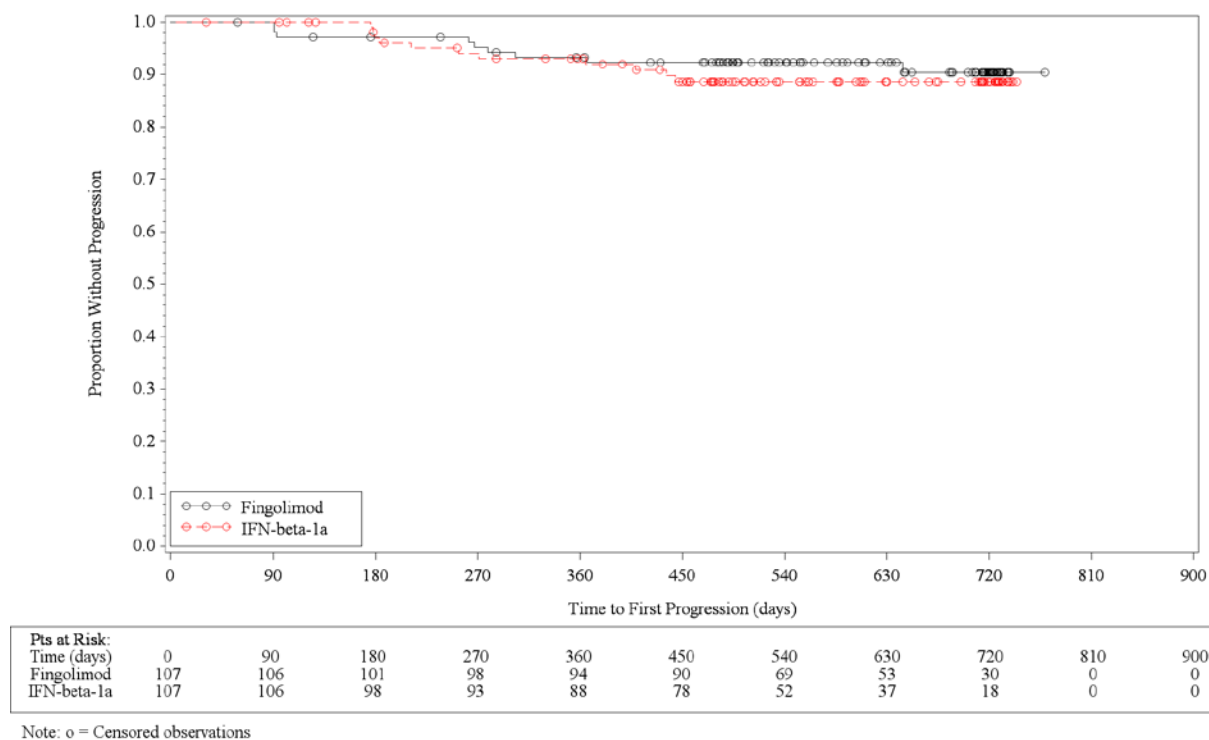


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

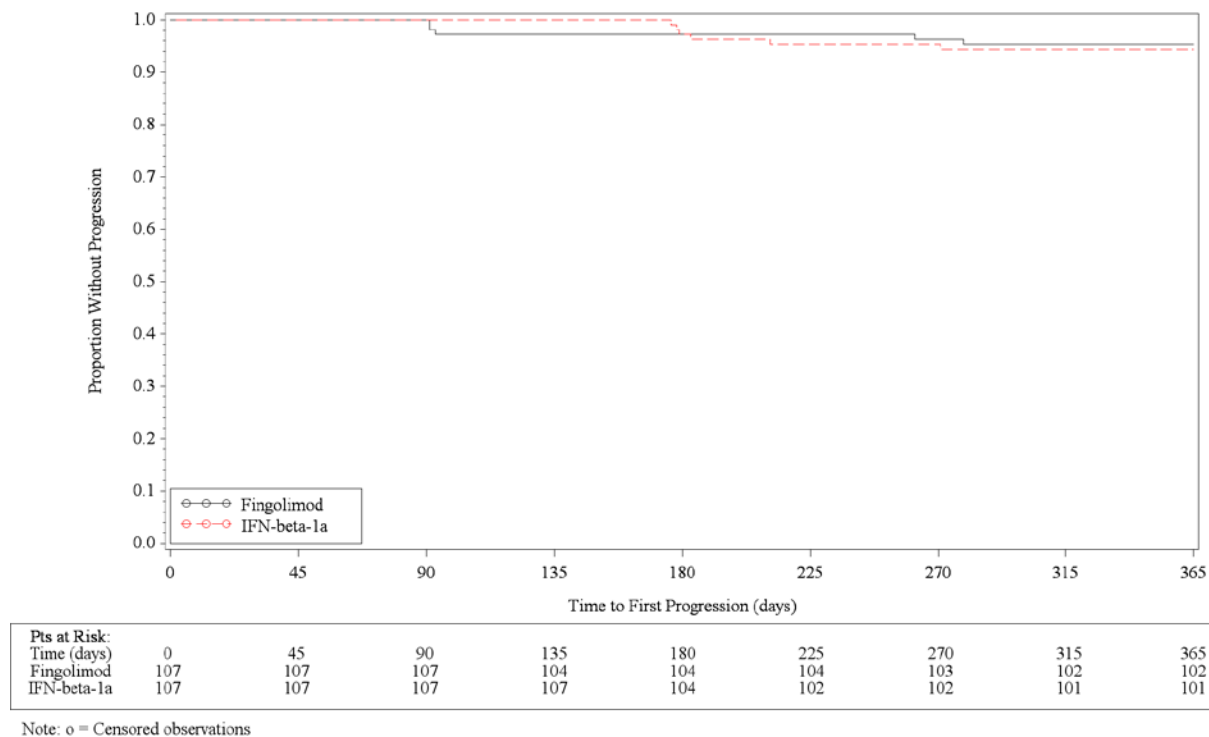


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Zeit bis zur bestätigten Progression				
Studienende				
N'	31	39		
Anzahl der Ereignisse	3	7		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil progressionsfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	90,52 [80,30; 100,00]	80,16 [66,95; 93,38]		
			0,26 [0,05; 1,36]	0,112
Monat 12				
N'	31	39		
Anzahl der Ereignisse	2	4		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil progressionsfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	93,75 [85,36; 100,00]	89,74 [80,22; 99,27]		
			0,23 [0,02; 2,24]	0,203
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 5.1 (20).				

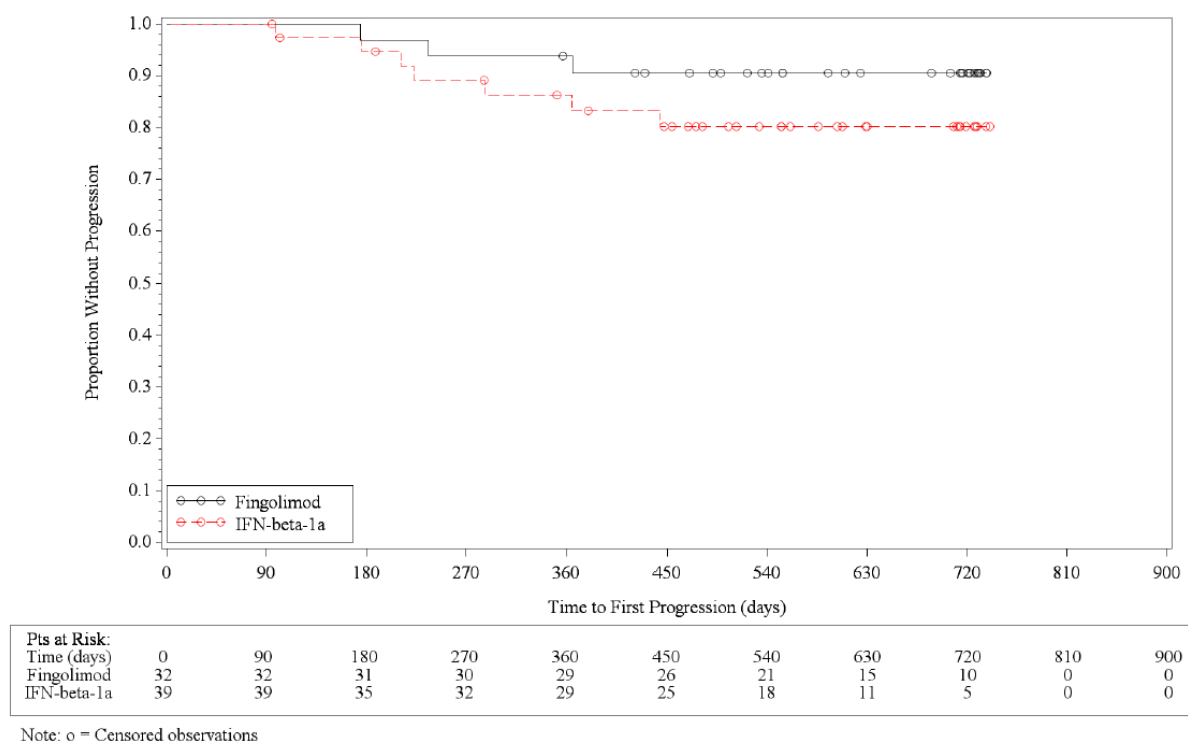


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

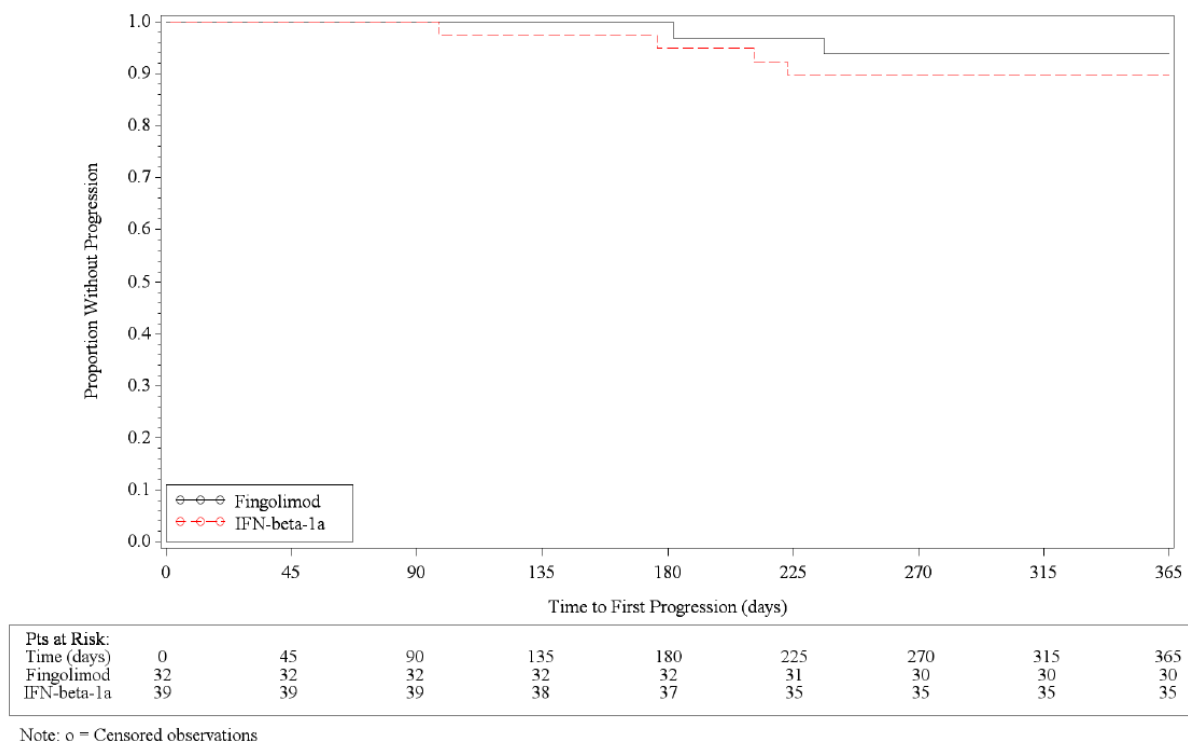


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

In den Auswertungen der Gesamtpopulation sowie der Subpopulation D ergab die Auswertung des Endpunkts *Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung* keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (KM-Schätzer) (Tabelle 4-37).

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

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **PARADIGMS**-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.

4.3.1.3.1.4 Verbesserung der Behinderung – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts *Verbesserung der Behinderung*

Studie	Operationalisierung
PARADIGMS	Die Verbesserung der Behinderung wurde anhand des EDSS-Punktwertes abgeleitet. Die EDSS ist eine etablierte Skala zur Bewertung von neurologischen Beeinträchtigungen bei MS (26, 27). Sie 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 sind (mögliche Symptome in Klammern): 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) und andere Funktionen (andere neurologische Bereiche, die auf MS zurückzuführen sind). Die Erhebung des EDSS-Werts erfolgte während der Screening-Visite, alle drei Monate während der Studie sowie bei einem Krankheitsschub. Die Verbesserung der Behinderung war definiert als Verringerung des EDSS-Werts um einen Punkt für Patienten mit einem EDSS-Wert von 0 bis 5,0 bei Studienbeginn oder um 0,5 Punkte für Patienten mit einem EDSS-Wert von 5,5 Punkten. Eine bestätigte Verbesserung der Behinderung war definiert als eine auch drei Monate nach der ersten Verringerung fortdauernde Verringerung des EDSS-Wert im Vergleich zu Studienbeginn. EDSS-Werte, die während eines Schubs erhoben wurden, fanden keine Berücksichtigung. Außerdem musste jeder EDSS-Punktwert, der während der dreimonatigen Phase ermittelt wurde, ebenfalls die Kriterien für eine Verbesserung erfüllen. Im Dossier wird die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung aus einer Kaplan-Meier-Schätzung, inkl. Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Verbesserung zu Monat 12 bzw. zum Ende der Studie basierend auf dem EDSS-Wert berichtet. Angegeben wird der Schätzer für die HR mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf einer Cox-Regressionsanalyse.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Verbesserung der Behinderung* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PARADIGMS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die **PARADIGMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Verbesserung der Behinderung* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Prüfarzt und unabhängiger Prüfer) 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. 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 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung				
Studienende				
N'	105	107		
Anzahl der Ereignisse	25	8		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil Patienten ohne Verbesserung in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	73,92 [64,81; 83,03]	90,40 [83,48; 97,32]		
			3,48 [1,56; 7,75]	0,002
Monat 12				
N'	105	107		
Fallzahl	15	5		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil Patienten ohne Verbesserung in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	85,98 [79,40; 92,56]	95,33 [91,33; 99,33]		
			3,55 [1,28; 9,79]	0,015
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 6.1 (19).				

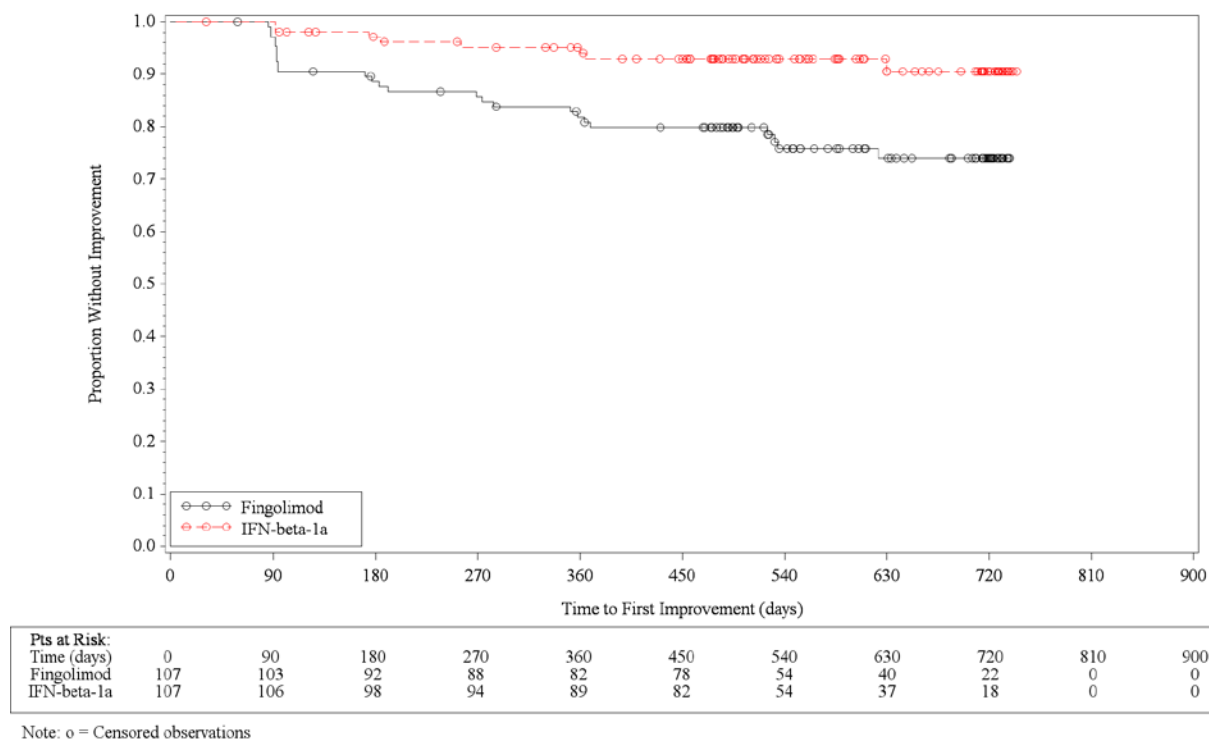


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

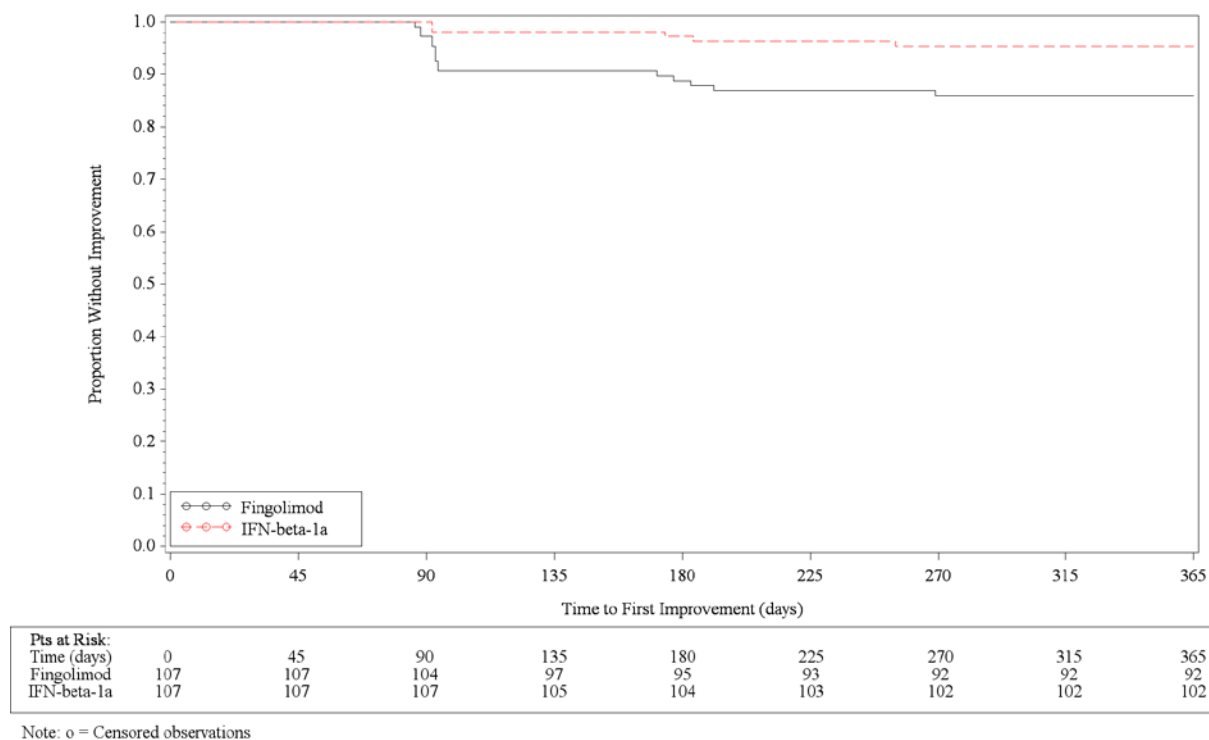


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N=32)	IFN-beta 1a i. m. (N=39)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung				
Studienende				
N'	31	39		
Anzahl der Ereignisse	9	6		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil Patienten ohne Verbesserung in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	68,52 [50,37; 86,67]	78,98 [61,98; 95,98]		
			2,02 [0,70; 5,85]	0,193
Monat 12				
N'	31	39		
Fallzahl	5	4		
Median (in Wochen) [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil Patienten ohne Verbesserung in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	84,38 [71,79; 96,96]	89,74 [80,22; 99,27]		
			2,09 [0,56; 7,82]	0,272
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 6.1 (20).				

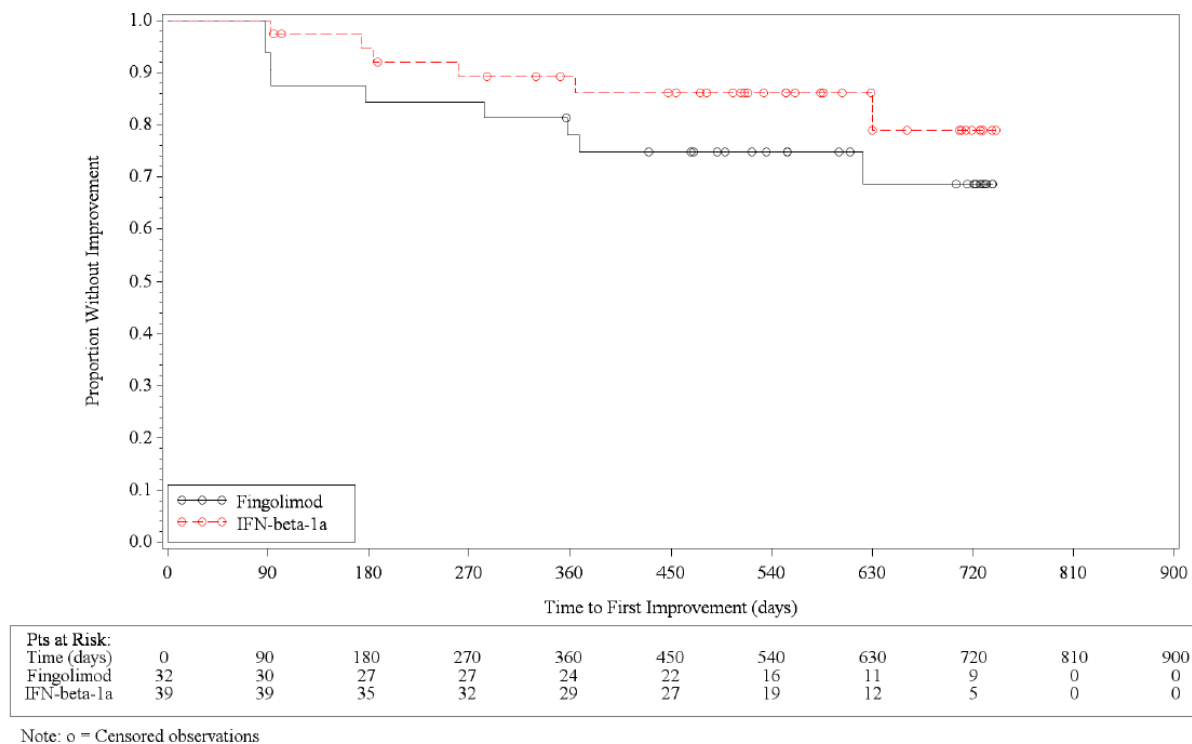


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

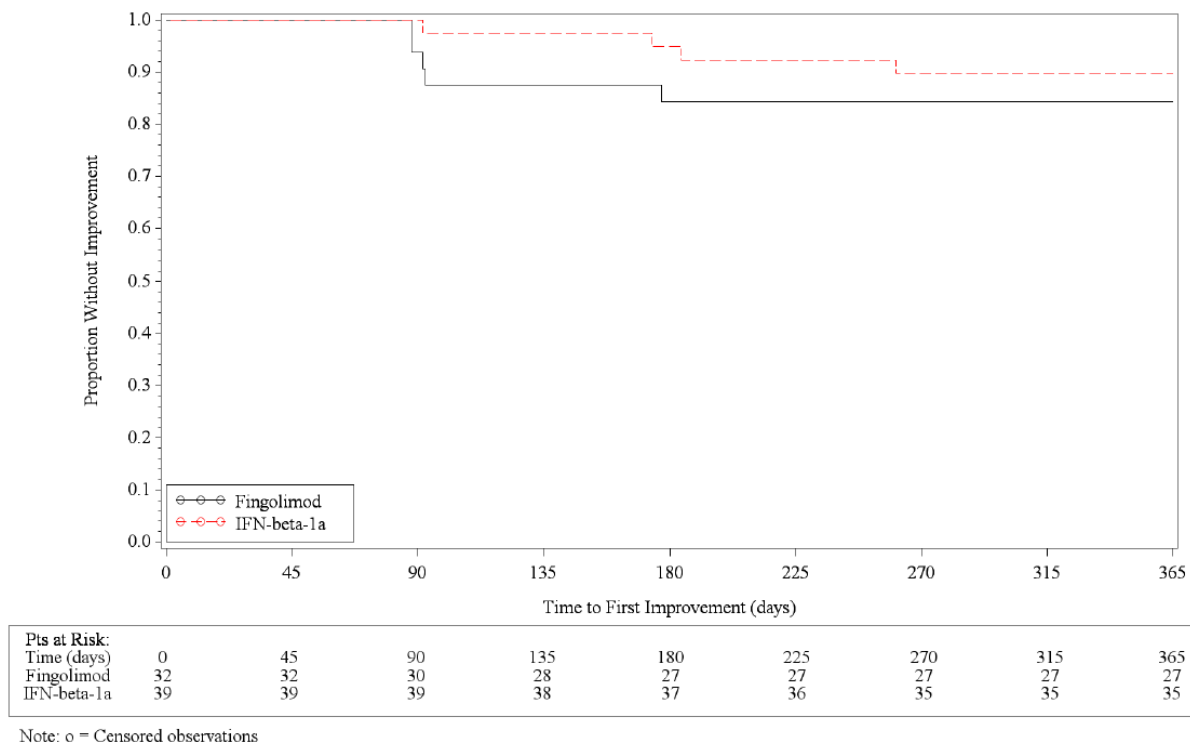


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zur bestätigten Verbesserung der Behinderung* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

Unter Fingolimod zeigten mehr Patienten eine Verbesserung der Behinderung zum Studienende als unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer). In der Gesamtpopulation war die Wahrscheinlichkeit für eine bestätigte Verbesserung der Behinderung bei Patienten unter Fingolimod um 348 % höher, in der Subpopulation F war diese Wahrscheinlichkeit um 202 % erhöht.

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

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **PARADIGMS**-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.

4.3.1.3.1.5 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 4-43: Operationalisierung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
PARADIGMS	Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschter (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt ermittelt. 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. Im Studienbericht sind folgende Ereignisse analysiert und berichtet: • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Inzidenz von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse • Inzidenz von Behandlungsabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse Als ‚relevant‘ wurden solche Ereignisse definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte oder potenzielle Risiken gelistet sind und entsprechend im Studienbericht ausgewertet wurden. • Alle unerwünschten Ereignisse nach „Preferred Term“. Neben der Inzidenz werden die Risikoschätzer OR, RR und RD mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet. Außerdem wird die Zeit bis zu einem Ereignis aus einer Kaplan-Meier-Schätzung, inkl. Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis zu Monat 12 bzw. zum Ende der Studie berichtet. Angegeben werden der Schätzer für die HR mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall und p-Wert, basierend auf einer Cox-Regressionsanalyse.

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 4-44: 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
PARADIGMS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die **PARADIGMS**-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 und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war. Die Kriterien für unerwünschte Ereignisse waren im Prüfplan a priori definiert. Die Beobachtungsdauer war in den Studienarmen unterschiedlich. Patienten im Vergleichsarm wurden im Mittel etwa 100 Tage kürzer beobachtet. Dies kann ggf. zu einer Verzerrung führen, da bei längerer Beobachtungsdauer potenziell mehr Ereignisse beobachtet werden können. Diesem Aspekt wird durch Analysen zur Zeit bis zum Ereignis Rechnung getragen, die in diesem Fall aussagekräftiger sind. Insgesamt kann von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen (8).

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.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse					
Studienende					
UE – n (%)	95 (88,79)	102 (95,33)	0,39 [0,13; 1,14] 0,086	0,93 [0,86; 1,01] 0,079	-0,07 [-0,14; 0,01] 0,075
SUE – n (%)	19 (17,76)	10 (9,35)	2,09 [0,92; 4,75] 0,077	1,90 [0,93; 3,89] 0,079	0,08 [-0,01; 0,18] 0,070
Studienabbruch aufgrund von UE – n (%)	4 (3,74)	2 (1,87)	2,04 [0,37; 11,37] 0,417	2,00 [0,37; 10,69] 0,418	0,02 [-0,03; 0,06] 0,407
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE – n (%)	5 (4,67)	5 (4,67)	1,00 [0,28; 3,56] > 0,999	1,00 [0,30; 3,35] > 0,999	0,00 [-0,06; 0,06] > 0,999

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Monat 12					
UE – n (%)	91 (85,05)	100 (93,46)	0,40 [0,16; 1,01] 0,053	0,91 [0,83; 1,00] 0,049	-0,08 [-0,17; 0,00] 0,045
SUE – n (%)	12 (11,21)	9 (8,41)	1,38 [0,55; 3,41] 0,492	1,33 [0,59; 3,03] 0,493	0,03 [-0,05; 0,11] 0,490
Studienabbruch aufgrund von UE – n (%)	3 (2,80)	2 (1,87)	1,51 [0,25; 9,25] 0,653	1,50 [0,26; 8,80] 0,653	0,01 [-0,03; 0,05] 0,651
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE – n (%)	3 (2,80)	5 (4,67)	0,59 [0,14; 2,53] 0,476	0,60 [0,15; 2,45] 0,476	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,471
N: Patienten gesamt; n: Patienten mit Ereignis; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. a: Statistisch signifikant ab p < 0,05. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 11.1 (19).					

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse					
Studienende					
UE – n (%)	30 (93,75)	36 (92,31)	1,25 [0,20; 7,98] 0,813	1,02 [0,89; 1,15] 0,811	0,01 [-0,10; 0,13] 0,811
SUE – n (%)	6 (18,75)	3 (7,69)	2,77 [0,63; 12,10] 0,176	2,44 [0,66; 8,99] 0,181	0,11 [-0,05; 0,27] 0,173

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Studienabbruch aufgrund von UE – n (%)	1 (3,13)	2 (5,13)	0,60 [0,05; 6,90] 0,679	0,61 [0,06; 6,42] 0,680	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,669
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE – n (%)	1 (3,13)	3 (7,69)	0,39 [0,04; 3,91] 0,421	0,41 [0,04; 3,72] 0,425	-0,05 [-0,15; 0,06] 0,385
Monat 12					
UE – n (%)	27 (84,38)	36 (92,31)	0,45 [0,10; 2,05] 0,302	0,91 [0,77; 1,09] 0,313	-0,08 [-0,23; 0,07] 0,303
SUE – n (%)	3 (9,38)	3 (7,69)	1,24 [0,23; 6,62] 0,800	1,22 [0,26; 5,63] 0,800	0,02 [-0,11; 0,15] 0,801
Studienabbruch aufgrund von UE – n (%)	0	2 (5,13)	< 0,001 [< 0,001; Inf] > 0,999	0,24 [0,01; 4,88] 0,355	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,147
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE – n (%)	0	3 (7,69)	< 0,001 [< 0,001; Inf] > 0,999	0,17 [0,01; 3,23] 0,240	-0,08 [-0,16; 0,01] 0,071
Inf: Infinity; N: Patienten gesamt; n: Patienten mit Ereignis; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangen Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. a: Statistisch signifikant ab p < 0,05. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 11.1 (20).					

Unerwünschte Ereignisse (Zeit bis zum Ereignis)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ereignis) – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i.m. (N = 107)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse				
Studienende				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	95	102		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	4,4 [2,4; 7,3]	0,9 [0,1; 1,3]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	10,35 [4,19; 16,52]	0,00 [0,00; k. A.]		
			0,62 [0,47; 0,83]	0,001
Monat 12				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	91	100		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	4,4 [2,4; 7,3]	0,9 [0,1; 1,3]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	14,95 [8,20; 21,71]	5,98 [1,39; 10,57]		
			0,62 [0,47; 0,83]	0,001
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse				
Studienende				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	19	10		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	78,91 [69,77; 88,06]	90,09 [84,25; 95,93]		
			1,85 [0,86; 3,99]	0,115
Monat 12				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	12	9		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	88,77 [82,78; 94,75]	91,15 [85,62; 96,68]		
			1,37 [0,58; 3,26]	0,472

Studienabbruch aufgrund von UE				
Studienende				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	4	2		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,23 [92,60; 99,85]	98,00 [95,26; 100,00]		
			1,90 [0,35; 10,37]	0,459
Monat 12				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	3	2		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	97,18 [94,03; 100,00]	98,00 [95,26; 100,00]		
			1,44 [0,24; 8,61]	0,690
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE				
Studienende				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	5	5		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	93,78 [87,84; 99,71]	95,07 [90,85; 99,28]		
			0,93 [0,27; 3,23]	0,912
Monat 12				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	3	5		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	97,20 [94,07; 100,00]	95,07 [90,85; 99,28]		
			0,59 [0,14; 2,46]	0,465
HR: Hazard Ratio; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 10.1 (19).				

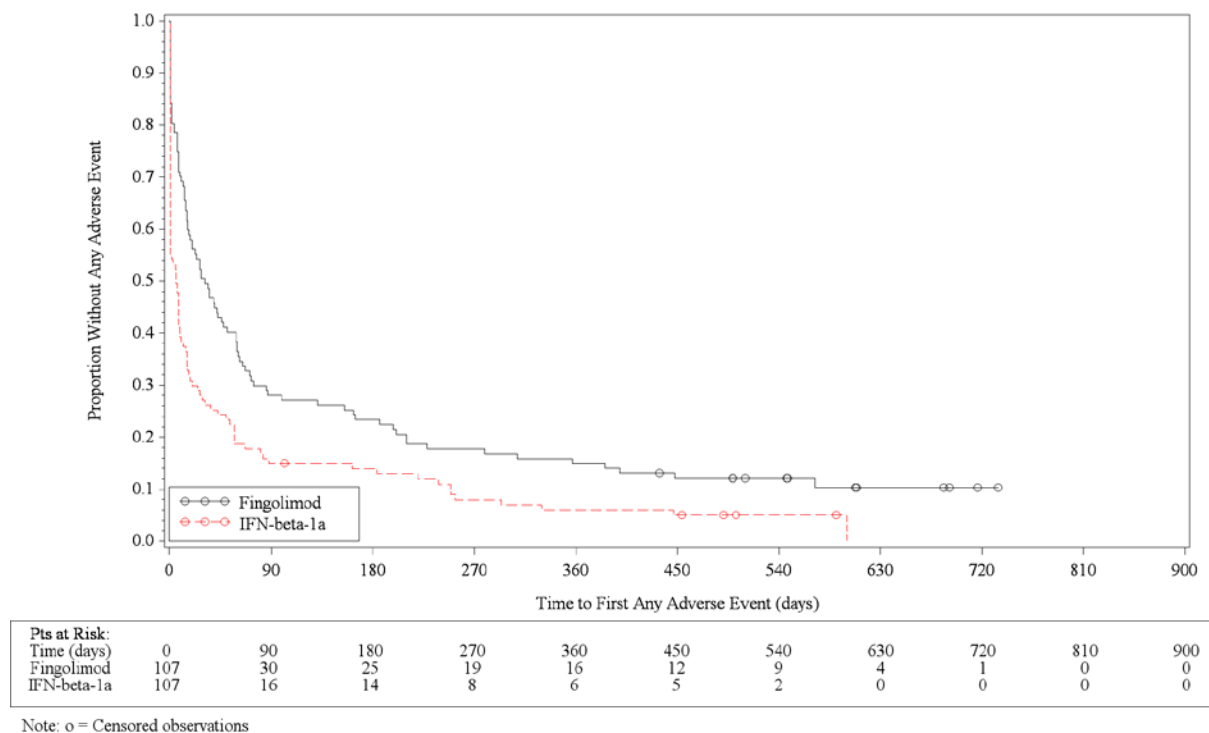


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

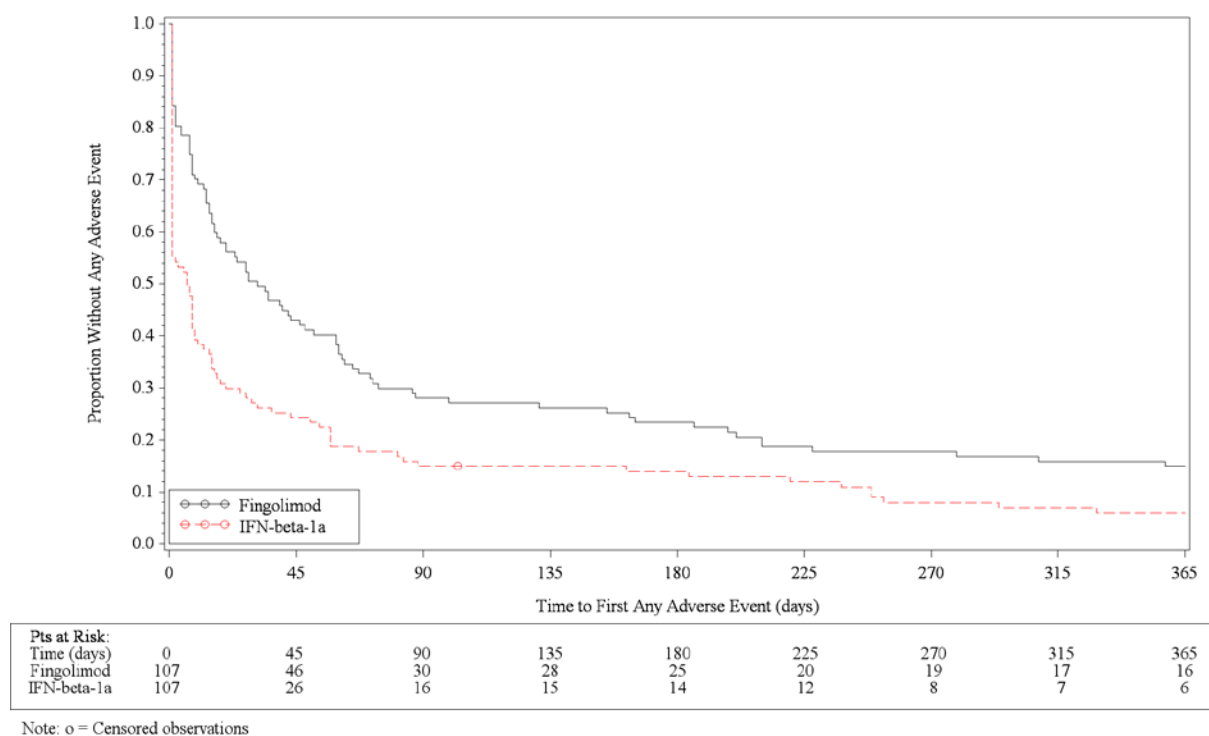


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

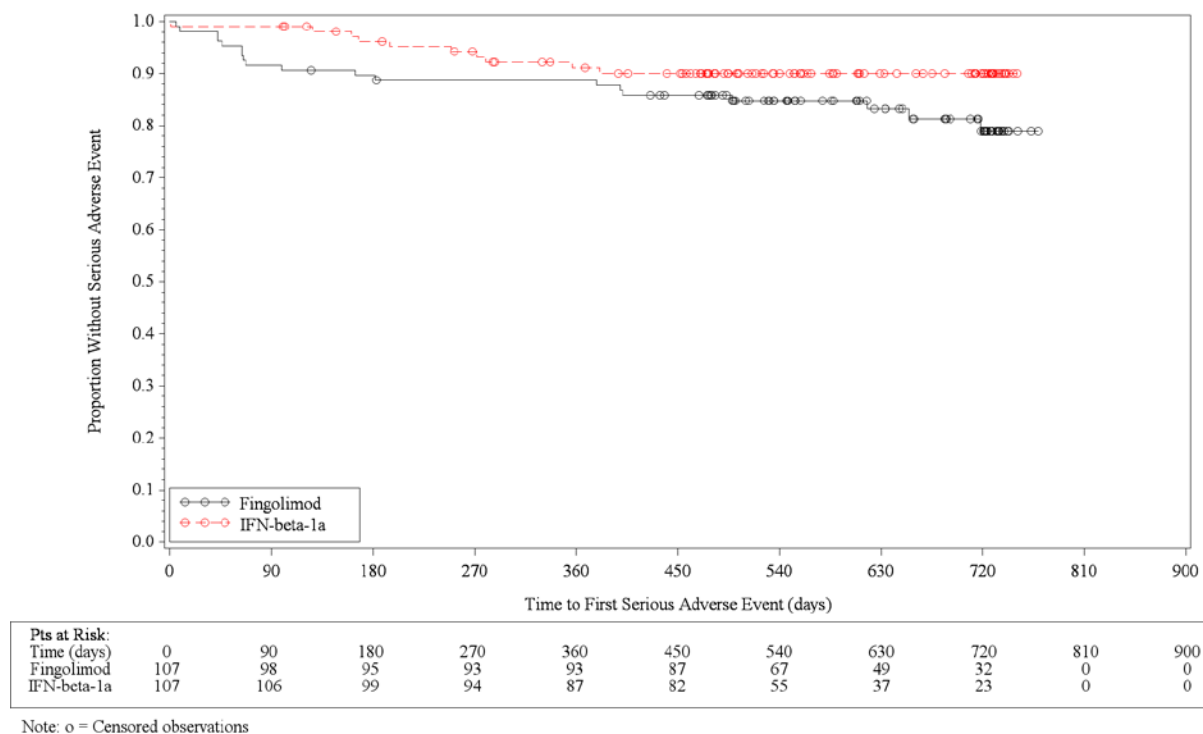


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

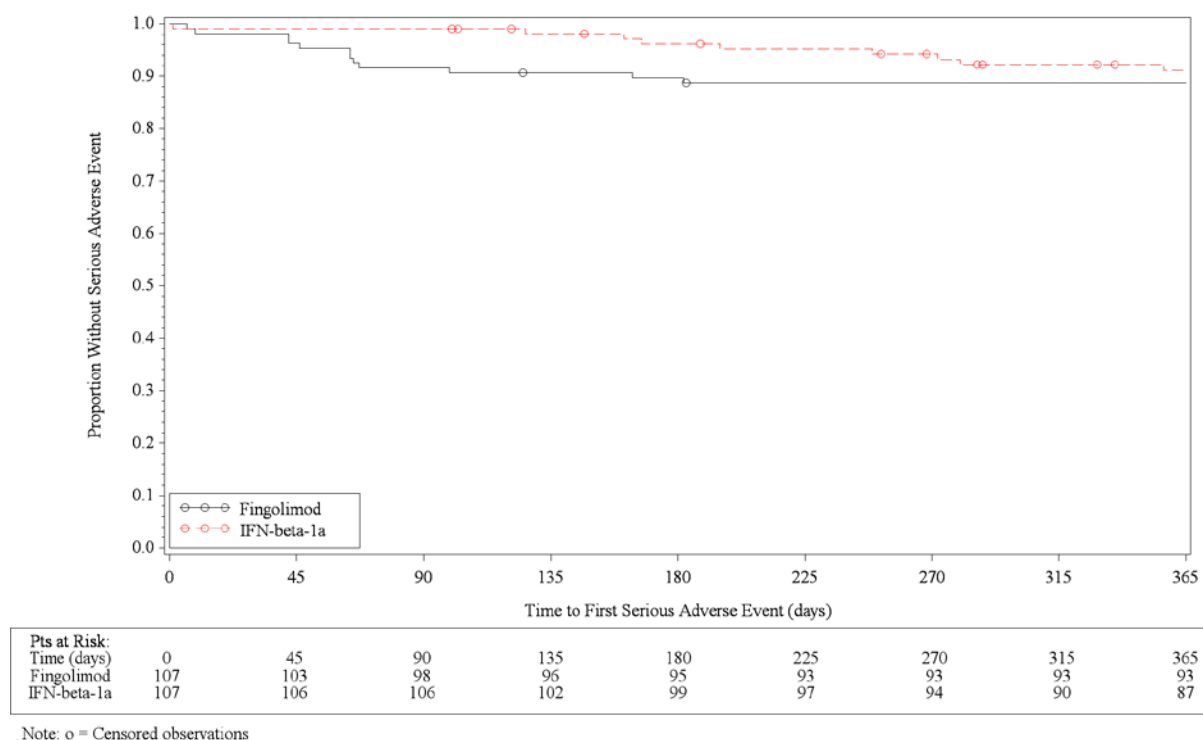


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

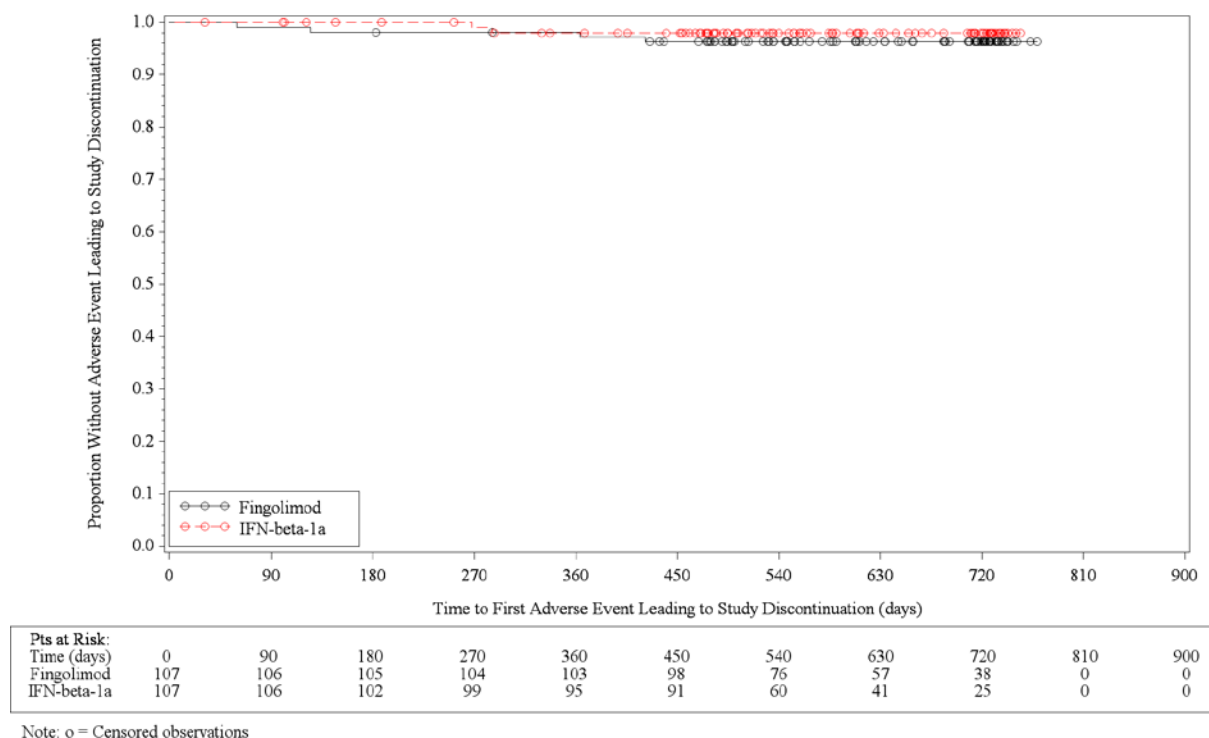


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Studienabbruch aufgrund von UE* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

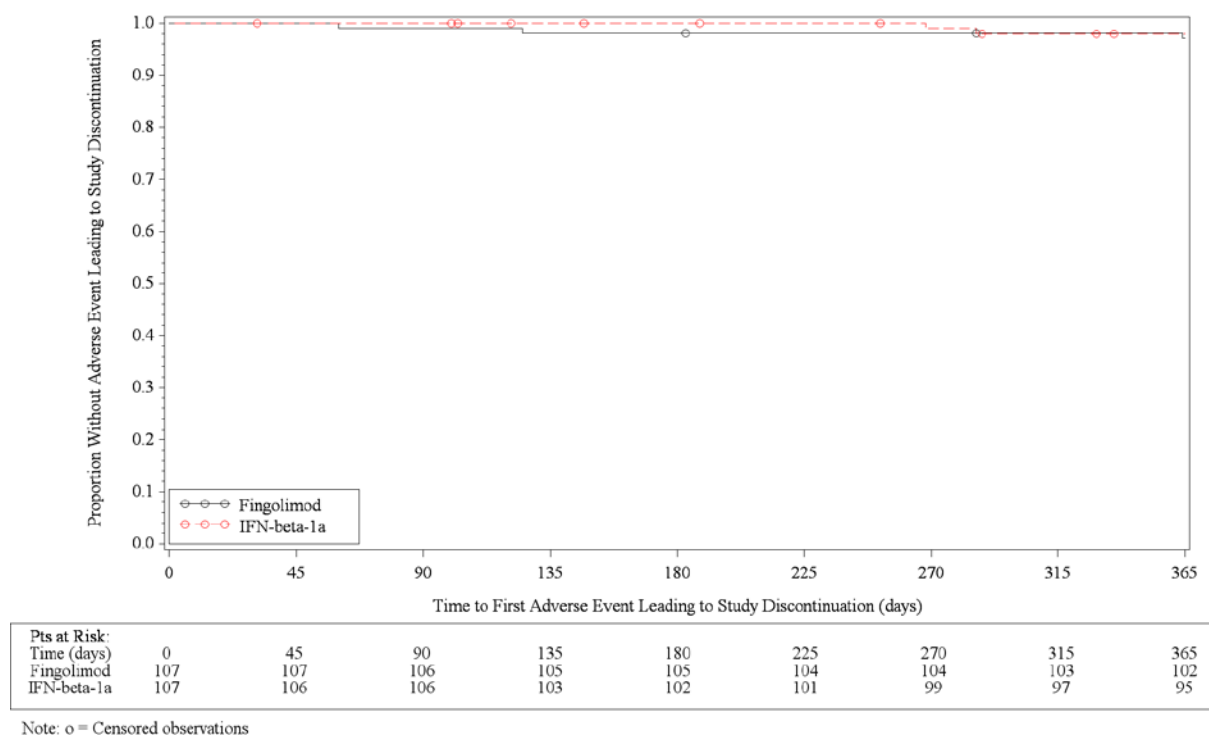


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Studienabbruch aufgrund von UE* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

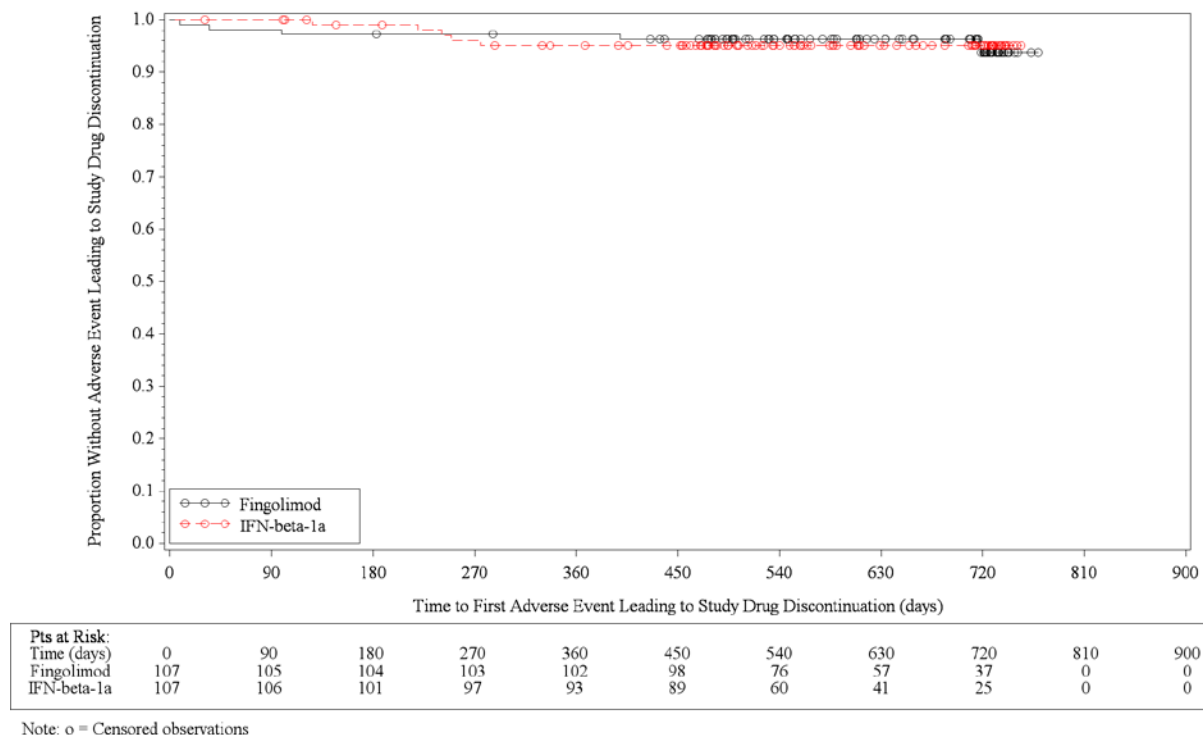


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE (Studienende)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

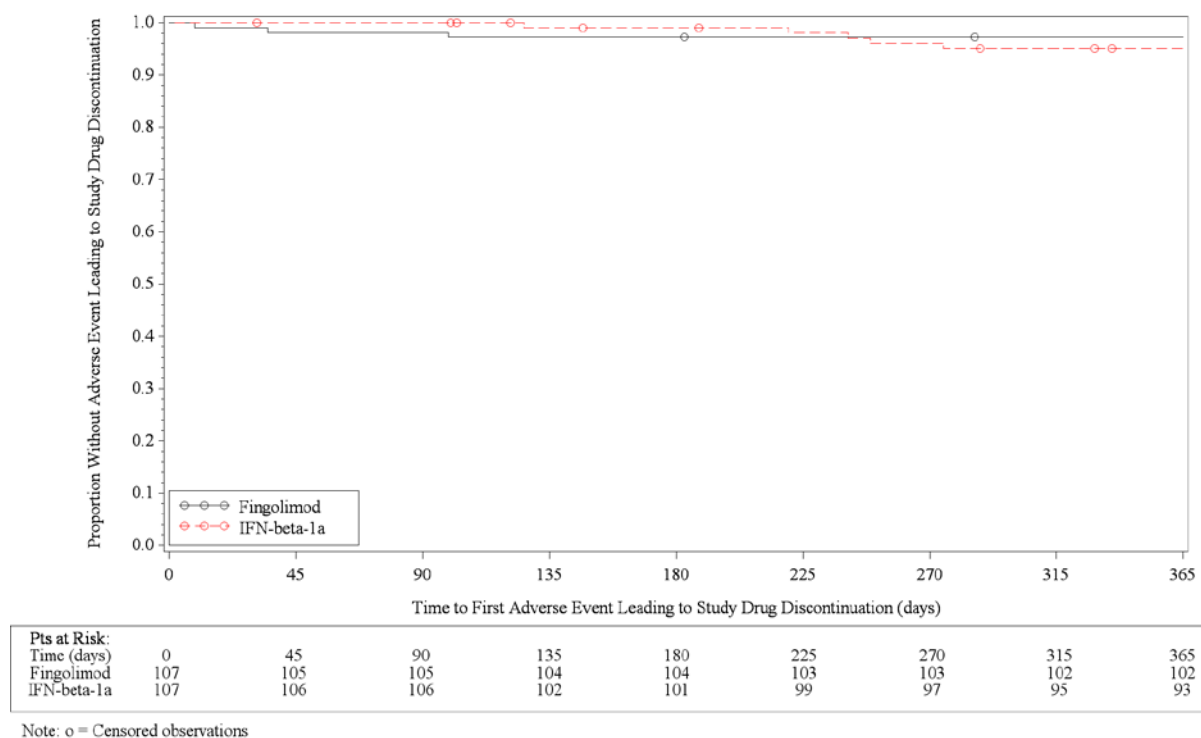


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE (Monat 12)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ereignis) – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N=32)	IFN-beta 1a i. m. (N=39)	HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	30	36		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	4,4 [1,4; 8,7]	1,1 [0,1; 7,6]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	6,25 [0,00; 14,64]	6,15 [0,00; 14,16]		
			0,81 [0,50; 1,33]	0,407
Monat 12				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	27	36		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	4,4 [1,4; 8,7]	1,1 [0,1; 7,6]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	15,63 [3,04; 28,21]	6,15 [0,00; 14,16]		
			0,75 [0,46; 1,25]	0,271
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	6	3		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	77,40 [60,32; 94,49]	91,86 [83,01; 100,00]		
			2,29 [0,57; 9,15]	0,243
Monat 12				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	3	3		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50%]	[S > 50%]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	90,63 [80,53; 100,00]	91,86 [83,01; 100,00]		
			1,21 [0,24; 6,01]	0,814

Studienabbruch aufgrund von UE				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	1	2		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	94,44 [86,96; 100,00]		
			0,54 [0,05; 5,91]	0,610
Monat 12				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	0	2		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	94,44 [86,96; 100,00]		
			<0,01 [0,00; Inf]	0,996
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	1	3		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	91,74 [82,78; 100,00]		
			0,36 [0,04; 3,45]	0,375
Monat 12				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	0	3		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	91,74 [82,78; 100,00]		
			< 0,01 [0,00; Inf]	0,996
HR: Hazard Ratio; Inf.: Infinity; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht. Inf: Infinity. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 10.1 (20).				

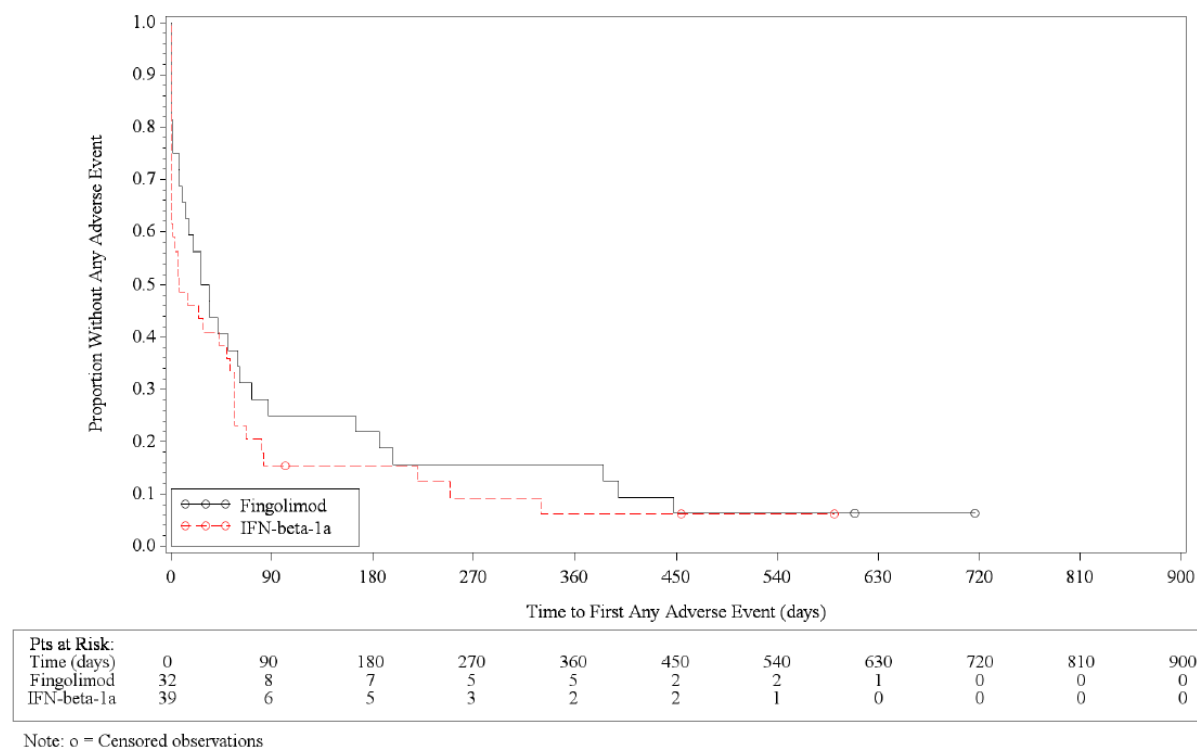


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

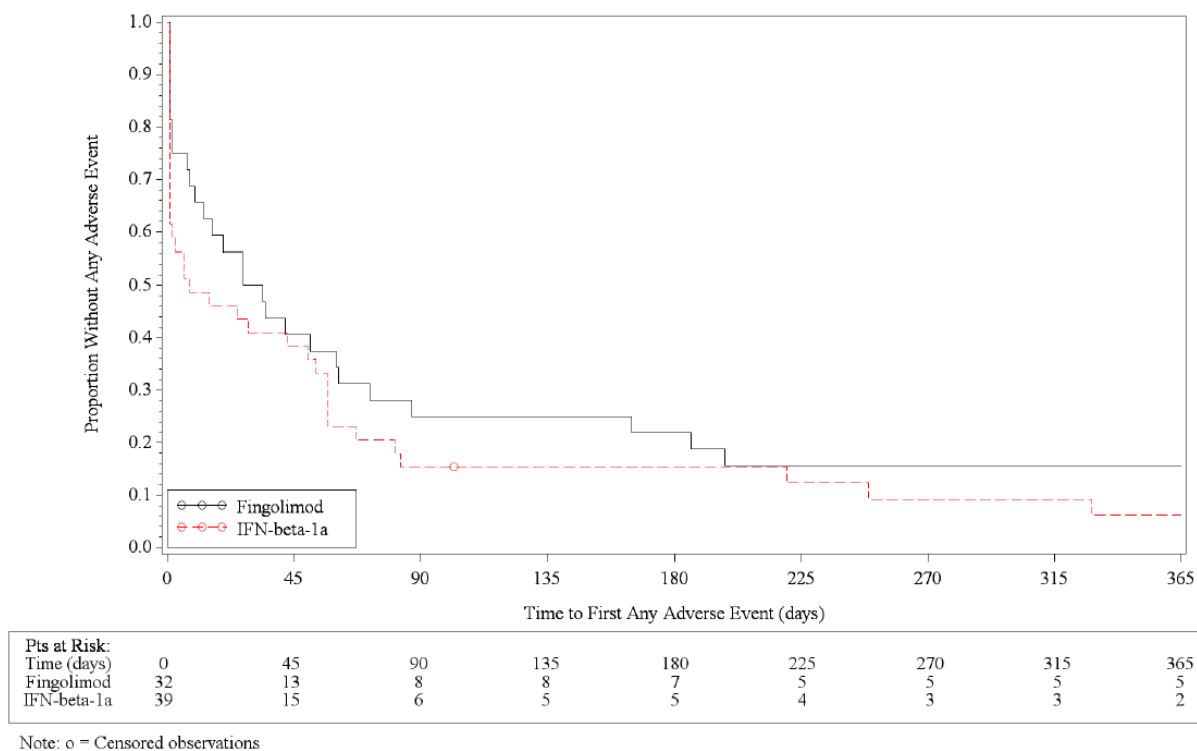


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

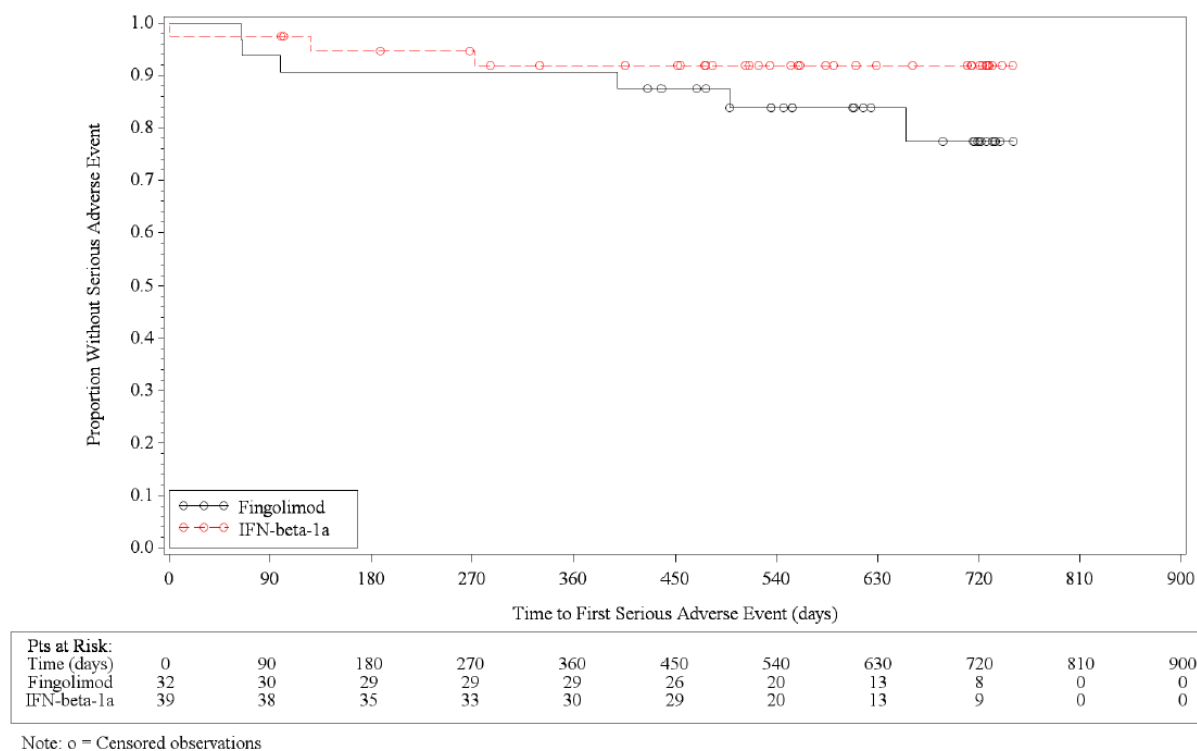


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

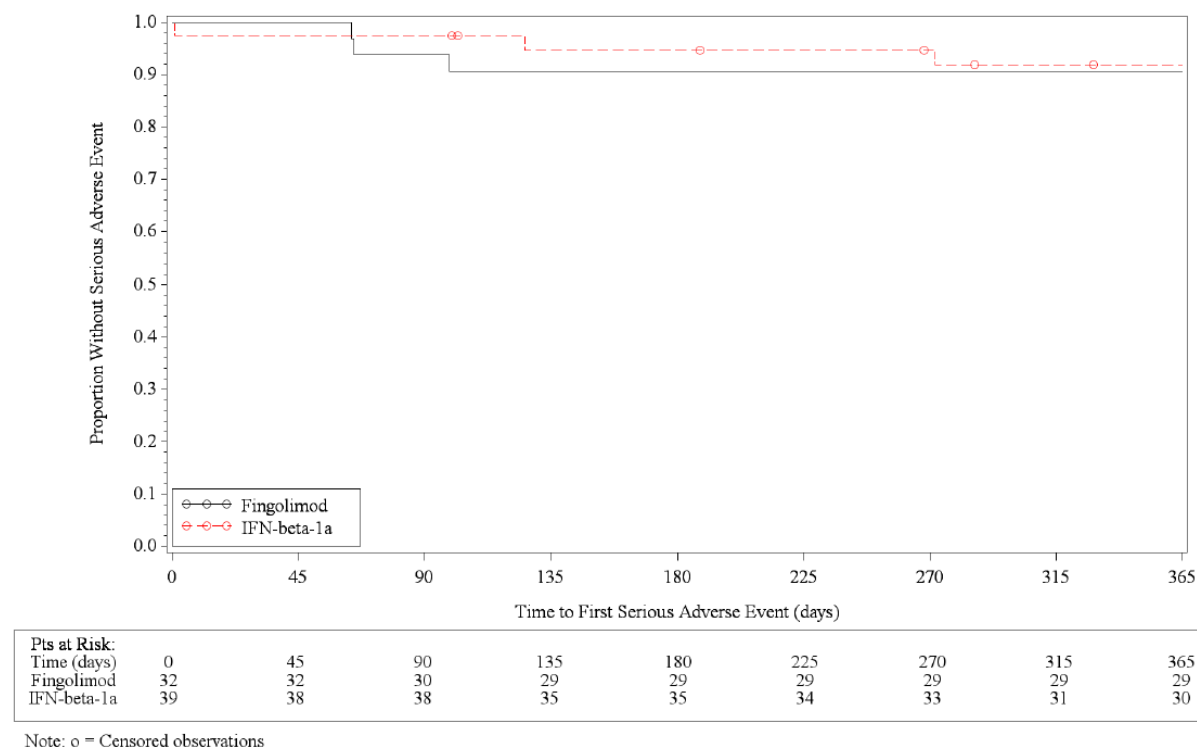


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

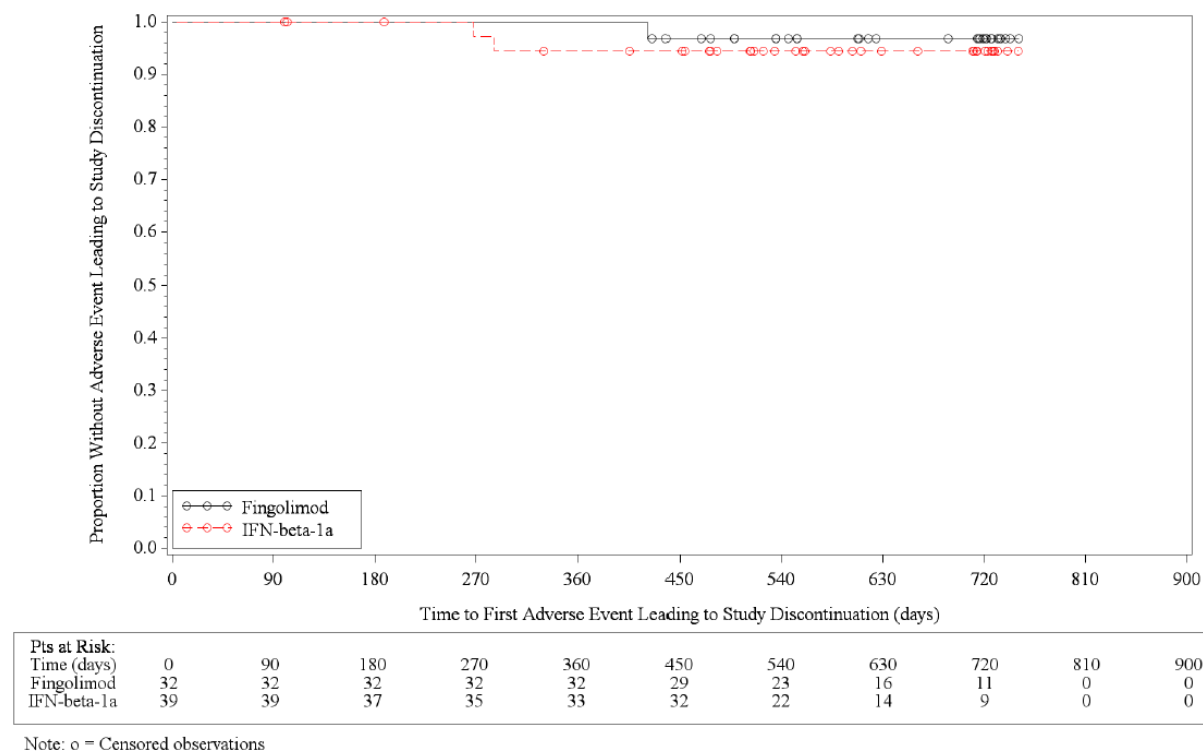


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Studienabbruch aufgrund von UE* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

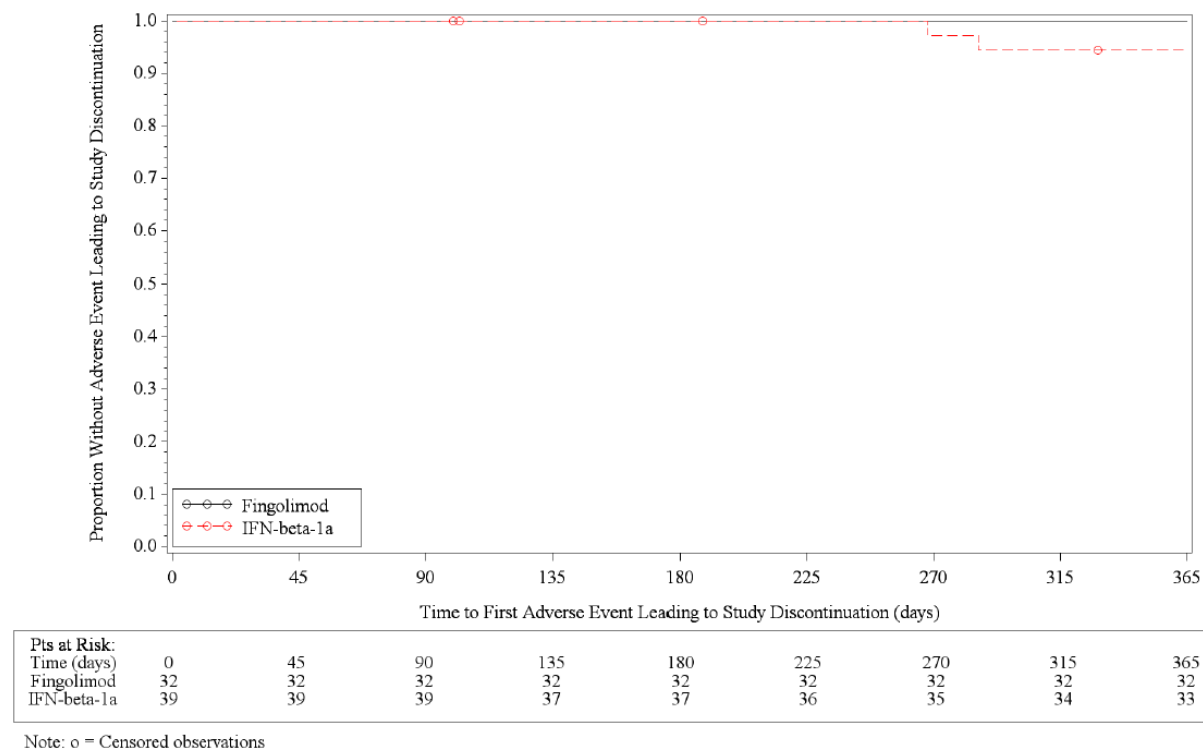


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Studienabbruch aufgrund von UE* (Monat 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

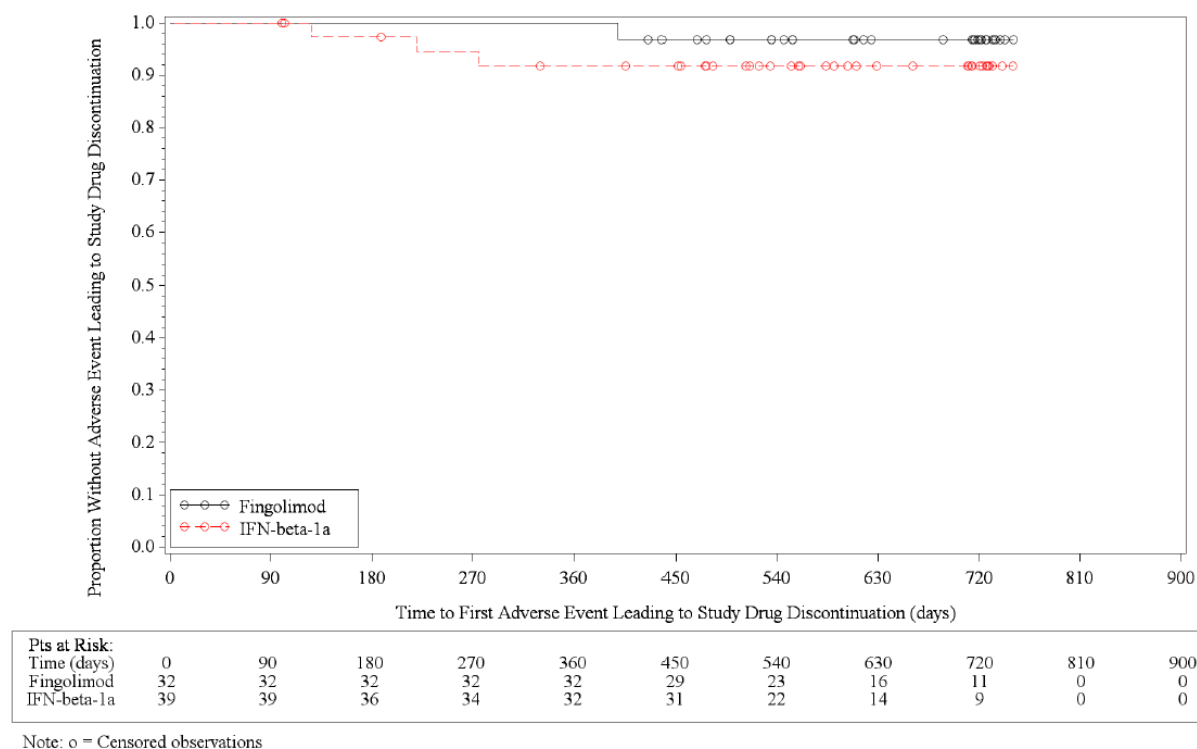


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE (Studienende)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

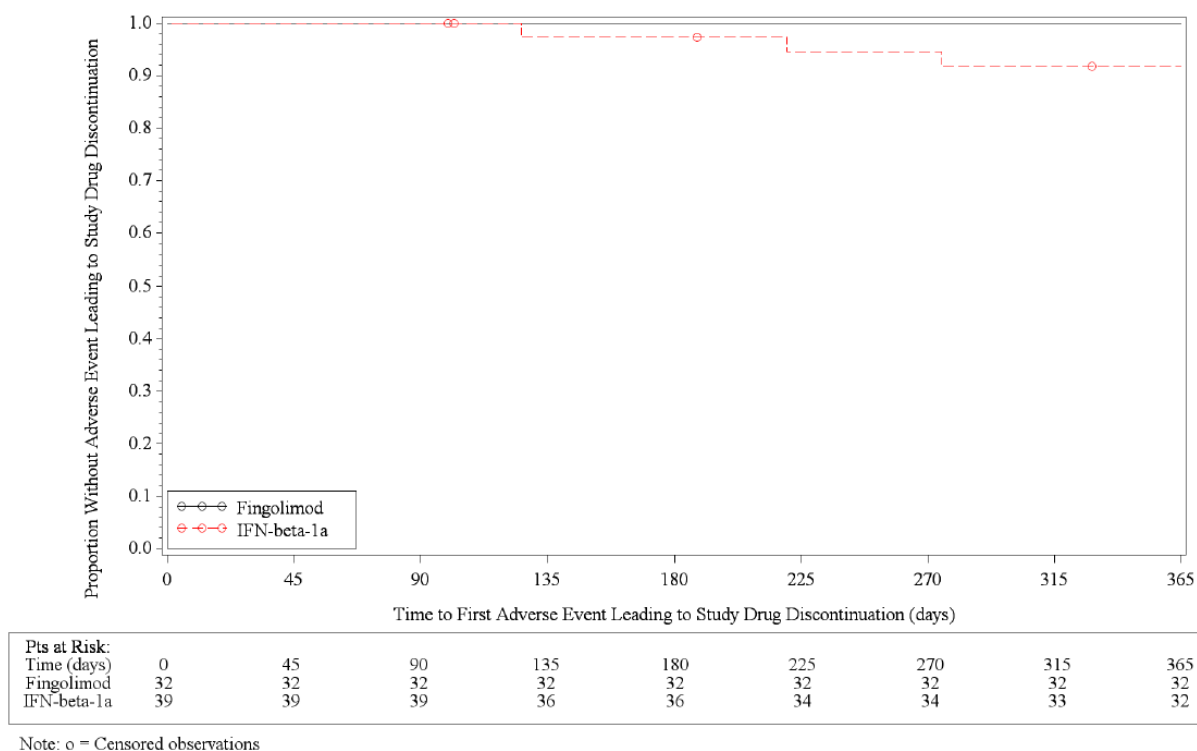


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE (Monat 12)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

In der Gesamtpopulation war der Anteil an Patienten mit UE, SUE und Studien- bzw. Behandlungsabbruch aufgrund von UE in der Auswertung zu Studienende zwischen beiden Behandlungen nicht statistisch signifikant verschieden. Bei Betrachtung des Zwölf-Monatszeitraums ist die Gesamthäufigkeit von UE unter Fingolimod statistisch signifikant niedriger. Der Anteil ereignisfreier Patienten war unter Fingolimod jeweils höher, die Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis statistisch signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i. m. (Tabelle 4-45 und Tabelle 4-47).

In der Auswertung der Subpopulation D war der Anteil an Patienten mit UE, SUE und Studien- bzw. Behandlungsabbruch aufgrund von UE in der Auswertung zu Studienende und zu Monat 12 zwischen beiden Behandlungen nicht statistisch signifikant verschieden. Auch die Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis war statistisch nicht signifikant verschieden (Tabelle 4-46 und Tabelle 4-48).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– n (%)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	64 (59,81)	60 (56,07)	1,17 [0,68; 2,01] 0,580	1,07 [0,85; 1,34] 0,580	0,04 [-0,09; 0,17] 0,579
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)	42 (39,25)	24 (22,43)	2,23 [1,23; 4,06] 0,008	1,75 [1,15; 2,67] 0,010	0,17 [0,05; 0,29] 0,007
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)	25 (23,36)	3 (2,80)	10,57 [3,08; 36,23] < 0,001	8,33 [2,59; 26,78] < 0,001	0,21 [0,12; 0,29] < 0,001
Überempfindlichkeit (SMQ narrow)	20 (18,69)	11 (10,28)	2,01 [0,91; 4,42] 0,084	1,82 [0,92; 3,61] 0,087	0,08 [-0,01; 0,18] 0,078
Kardiovaskuläre Erkrankungen	14 (13,08)	17 (15,89)	0,80 [0,37; 1,71] 0,561	0,82 [0,43; 1,58] 0,561	-0,03 [-0,12; 0,07] 0,560
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)	13 (12,15)	11 (10,28)	1,21 [0,51; 2,83] 0,665	1,18 [0,55; 2,52] 0,665	0,02 [-0,07; 0,10] 0,665
Erhöhung der Lebertransaminase- Werte	9 (8,41)	6 (5,61)	1,55 [0,53; 4,51] 0,425	1,50 [0,55; 4,07] 0,426	0,03 [-0,04; 0,10] 0,421
Harnwegsinfektionen (HLT)	6 (5,61)	4 (3,74)	1,53 [0,42; 5,58] 0,520	1,50 [0,44; 5,17] 0,520	0,02 [-0,04; 0,08] 0,517
Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)	6 (5,61)	2 (1,87)	3,12 [0,62; 15,81] 0,170	3,00 [0,62; 14,53] 0,172	0,04 [-0,01; 0,09] 0,147
Krampfanfälle (SMQ broad)	6 (5,61)	1 (0,93)	6,30 [0,74; 53,23] 0,091	6,00 [0,73; 49,00] 0,094	0,05 [0,00; 0,09] 0,053
Grippeartige Symptome	5 (4,67)	40 (37,38)	0,08 [0,03; 0,22] < 0,001	0,13 [0,05; 0,30] < 0,001	-0,33 [-0,43; -0,23] < 0,001

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– n (%)					
Reaktionen an der Einstichstelle	5 (4,67)	7 (6,54)	0,70 [0,22; 2,28] 0,554	0,71 [0,23; 2,18] 0,555	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,552
Torsade de pointes / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad)	5 (4,67)	2 (1,87)	2,57 [0,49; 13,57] 0,265	2,50 [0,50; 12,61] 0,267	0,03 [-0,02; 0,08] 0,247
Bradyarrhythmien und Bradykardien (NMQ narrow)	4 (3,74)	2 (1,87)	2,04 [0,37; 11,37] 0,417	2,00 [0,37; 10,69] 0,418	0,02 [-0,03; 0,06] 0,407
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)	3 (2,80)	3 (2,80)	1,00 [0,20; 5,07] > 0,999	1,00 [0,21; 4,84] > 0,999	0,00 [-0,04; 0,04] > 0,999
Hypertonie (SMQ narrow)	2 (1,87)	4 (3,74)	0,49 [0,09; 2,74] 0,417	0,50 [0,09; 2,67] 0,418	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,407
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)	2 (1,87)	4 (3,74)	0,49 [0,09; 2,74] 0,417	0,50 [0,09; 2,67] 0,418	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,407
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)	2 (1,87)	2 (1,87)	1,00 [0,14; 7,23] > 0,999	1,00 [0,14; 6,97] > 0,999	0,00 [-0,04; 0,04] > 0,999
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)	2 (1,87)	2 (1,87)	1,00 [0,14; 7,23] > 0,999	1,00 [0,14; 6,97] > 0,999	0,00 [-0,04; 0,04] > 0,999
QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)	2 (1,87)	1 (0,93)	2,02 [0,18; 22,61] 0,569	2,00 [0,18; 21,73] 0,569	0,01 [-0,02; 0,04] 0,561
MS-Schub (CMQ broad)	1 (0,93)	5 (4,67)	0,19 [0,02; 1,68] 0,136	0,20 [0,02; 1,68] 0,139	-0,04 [-0,08; 0,01] 0,095
AV-Block (CMQ)	1 (0,93)	1 (0,93)	1,00 [0,06; 16,20] > 0,999	1,00 [0,06; 15,78] > 0,999	0,00 [-0,03; 0,03] > 0,999
VZV-Infektionen (NMQ broad)	1 (0,93)	1 (0,93)	1,00 [0,06; 16,20] > 0,999	1,00 [0,06; 15,78] > 0,999	0,00 [-0,03; 0,03] > 0,999

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– n (%)					
VZV-Infektionen (NMQ narrow)	1 (0,93)	1 (0,93)	1,00 [0,06; 16,20] > 0,999	1,00 [0,06; 15,78] > 0,999	0,00 [-0,03; 0,03] > 0,999
Infektionen (Cellulitis; CMQ)	1 (0,93)	0	3,03 [0,12; 75,18] 0,499	3,00 [0,12; 72,83] 0,500	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Makulaödeme (NMQ narrow)	1 (0,93)	0	3,03 [0,12; 75,18] 0,499	3,00 [0,12; 72,83] 0,500	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Schwangerschaft (PSUR; NMQ)	1 (0,93)	0	3,03 [0,12; 75,18] 0,499	3,00 [0,12; 72,83] 0,500	0,01 [-0,01; 0,03] 0,315
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)	0	2 (1,87)	0,20 [0,01; 4,14] 0,295	0,20 [0,01; 4,12] 0,297	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,153
Schlaganfälle, alle (NMQ)	0	1 (0,93)	0,33 [0,01; 8,20] 0,499	0,33 [0,01; 8,09] 0,500	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Embolien und Thrombosen (SMQ)	0	1 (0,93)	0,33 [0,01; 8,20] 0,499	0,33 [0,01; 8,09] 0,500	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CMQ: Customized MedDRA query; HLT: High level term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; NMQ: Novartis MedDRA queries; OR: Odds Ratio; PSUR: Periodic Safety Update Report [<i>Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln</i>]; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VZV: Varizella-Zoster-Virus. a: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 13.1 (19).					

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i.m. (N = 39)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– n (%)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	19 (59,38)	24 (61,54)	0,91 [0,35; 2,38] 0,853	0,96 [0,66; 1,41] 0,853	-0,02 [-0,25; 0,21] 0,853
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)	11 (34,38)	9 (23,08)	1,75 [0,62; 4,95] 0,295	1,49 [0,71; 3,14] 0,296	0,11 [-0,10; 0,32] 0,294
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)	8 (25,00)	0	27,41 [1,51; 496,34] 0,025	20,61 [1,23; 343,89] 0,035	0,25 [0,10; 0,40] 0,001
Überempfindlichkeit (SMQ narrow)	6 (18,75)	7 (17,95)	1,05 [0,32; 3,53] 0,931	1,04 [0,39; 2,80] 0,931	0,01 [-0,17; 0,19] 0,931
Kardiovaskuläre Erkrankungen	3 (9,38)	3 (7,69)	1,24 [0,23; 6,62] 0,800	1,22 [0,26; 5,63] 0,800	0,02 [-0,11; 0,15] 0,801
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)	3 (9,38)	2 (5,13)	1,91 [0,30; 12,22] 0,493	1,83 [0,33; 10,28] 0,494	0,04 [-0,08; 0,16] 0,497
Erhöhung der Lebertransaminase- Werte	1 (3,13)	3 (7,69)	0,39 [0,04; 3,91] 0,421	0,41 [0,04; 3,72] 0,425	-0,05 [-0,15; 0,06] 0,385
Harnwegsinfektionen (HLT)	3 (9,38)	2 (5,13)	1,91 [0,30; 12,22] 0,493	1,83 [0,33; 10,28] 0,494	0,04 [-0,08; 0,16] 0,497
Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)	1 (3,13)	1 (2,56)	1,23 [0,07; 20,40] 0,887	1,22 [0,08; 18,73] 0,887	0,01 [-0,07; 0,08] 0,888
Krampfanfälle (SMQ broad)	3 (9,38)	1 (2,56)	3,93 [0,39; 39,77] 0,246	3,66 [0,40; 33,48] 0,251	0,07 [-0,04; 0,18] 0,235
Grippeartige Symptome	2 (6,25)	11 (28,21)	0,17 [0,03; 0,83] 0,029	0,22 [0,05; 0,93] 0,039	-0,22 [-0,38; -0,06] 0,009

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i.m. (N = 39)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– n (%)					
Reaktionen an der Einstichstelle	0	3 (7,69)	0,16 [0,01; 3,22] 0,232	0,17 [0,01; 3,23] 0,240	-0,08 [-0,16; 0,01] 0,071
Torsade de pointes / QT-Intervall- verlängerung (SMQ broad)	2 (6,25)	1 (2,56)	2,53 [0,22; 29,29] 0,457	2,44 [0,23; 25,67] 0,458	0,04 [-0,06; 0,13] 0,458
Bradyarrhythmien und Bradykardien (NMQ narrow)	2 (6,25)	1 (2,56)	2,53 [0,22; 29,29] 0,457	2,44 [0,23; 25,67] 0,458	0,04 [-0,06; 0,13] 0,458
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)	0	1 (2,56)	0,39 [0,02; 10,03] 0,573	0,40 [0,02; 9,59] 0,575	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,311
Hypertonie (SMQ narrow)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)	1 (3,13)	2 (5,13)	0,60 [0,05; 6,90] 0,679	0,61 [0,06; 6,42] 0,680	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,669
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV broad)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV narrow)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
QT-Intervall- Verlängerungen, spezifisch (CMQ)	1 (3,13)	1 (2,56)	1,23 [0,07; 20,40] 0,887	1,22 [0,08; 18,73] 0,887	0,01 [-0,07; 0,08] 0,888
MS-Schub (CMQ broad)	1 (3,13)	2 (5,13)	0,60 [0,05; 6,90] 0,679	0,61 [0,06; 6,42] 0,680	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,669
AV-Block (CMQ)	1 (3,13)	1 (2,56)	1,23 [0,07; 20,40] 0,887	1,22 [0,08; 18,73] 0,887	0,01 [-0,07; 0,08] 0,888
VZV-Infektionen (NMQ broad)	0	1 (2,56)	0,39 [0,02; 10,03] 0,573	0,40 [0,02; 9,59] 0,575	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,311

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i.m. (N = 39)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– n (%)					
VZV-Infektionen (NMQ narrow)	0	1 (2,56)	0,39 [0,02; 10,03] 0,573	0,40 [0,02; 9,59] 0,575	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,311
Infektionen (Cellulitis; CMQ)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
Makulaödeme (NMQ narrow)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
Schwangerschaft (PSUR; NMQ)	1 (3,13)	0	3,76 [0,15; 95,55] 0,422	3,64 [0,15; 86,34] 0,424	0,03 [-0,03; 0,09] 0,310
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
Schlaganfälle, alle (NMQ)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
Embolien und Thrombosen (SMQ)	0	0	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	0 [k. A.; k. A.] k. A.
AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CMQ: Customized MedDRA query; HLT: High level term; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; NMQ: Novartis MedDRA queries; OR: Odds Ratio; PSUR: Periodic Safety Update Report [<i>Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln</i>]; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VZV: Varizella-Zoster-Virus. a: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 13.1 (20).					

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Zeit bis zum ersten Ereignis)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum ersten Ereignis) – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Differenz [95%-KI] HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Studienende				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	64	60		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	35,9 [18,3; 74,7]	51,1 [27,9; k. A.]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	38,31 [28,69; 47,93]	41,07 [31,29; 50,85]	-2,76 [-2,90; -2,62]	
			1,17 [0,82; 1,66]	0,385
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)				
Studienende				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	42	24		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	57,75 [47,55; 67,94]	76,25 [67,91; 84,58]	-18,50 [-18,63; -18,37]	
			1,90 [1,15; 3,14]	0,012
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)				
Studienende				
N'	107	107		
Anzahl der Ereignisse	25	3		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	59,70 [35,27; 84,12]	96,18 [91,91; 100,00]	-36,49 [-36,74; -36,24]	
			9,25 [2,79; 30,65]	< 0,001

Überempfindlichkeit (SMQ narrow)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	20	11			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	79,89 [71,84; 87,94]	88,03 [80,75; 95,32]	-8,14 [-8,25; -8,04]		
			1,75 [0,84; 3,65]	0,136	
Kardiovaskuläre Erkrankungen					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	14	17			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	86,64 [80,12; 93,17]	68,91 [46,55; 91,28]	17,73 [17,50; 17,96]		
			0,78 [0,39; 1,59]	0,500	
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	13	11			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	87,66 [81,37; 93,94]	74,86 [51,19; 98,53]	12,79 [12,55; 13,04]		
			1,15 [0,51; 2,56]	0,740	
Erhöhung der Lebertransaminase-Werte					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	9	6			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50%]	[S > 50%]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	89,17 [81,77; 96,57]	93,13 [87,51; 98,74]	-3,96 [-4,05; -3,87]		
			1,41 [0,50; 3,96]	0,517	

Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	6	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	94,30 [89,87; 98,73]	95,96 [89,73; 100,00]	-1,66 [-1,74; -1,59]		
			2,91 [0,59; 14,44]	0,191	
Krampfanfälle (SMQ broad)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	6	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	91,73 [84,86; 98,60]	99,01 [97,08; 100,00]	-7,28 [-7,35; -7,21]		
			5,21 [0,63; 43,39]	0,127	
Harnwegsinfektionen (HLT)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	6	4			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	92,57 [86,56; 98,58]	95,99 [92,14; 99,85]	-3,43 [-3,50; -3,36]		
			1,36 [0,38; 4,82]	0,636	
Torsade de pointes / QT-Intervall-Verlängerung (SMQ broad)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	5	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	95,19 [91,07; 99,30]	96,80 [92,17; 100,00]	-1,61 [-1,67; -1,55]		
			2,35 [0,46; 12,15]	0,306	

Bradyarrhythmien und Bradykardie (NMQ narrow)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	4	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,16 [92,47; 99,85]	86,57 [63,82; 100,00]	9,59 [9,36; 9,82]		
			1,92 [0,35; 10,47]	0,452	
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	3	3			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	97,14 [93,95; 100,00]	97,01 [93,68; 100,00]	0,13 [0,08; 0,18]		
			0,97 [0,20; 4,81]	0,971	
Hypertonie (SMQ narrow)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	2	4			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	98,05 [95,38; 100,00]	96,03 [92,22; 99,85]	2,02 [1,97; 2,07]		
			0,48 [0,09; 2,61]	0,394	
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	2	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	98,12 [95,54; 100,00]	98,00 [95,26; 100,00]	0,12 [0,08; 0,16]		
			0,99 [0,14; 7,01]	0,989	

Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	2	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	98,12 [95,54; 100,00]	98,00 [95,26; 100,00]	0,12 [0,08; 0,16]		
			0,99 [0,14; 7,01]	0,989	
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	2	4			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	98,08 [95,44; 100,00]	94,21 [88,42; 100,00]	3,86 [3,80; 3,93]		
			0,44 [0,08; 2,43]	0,349	
QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	2	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	98,05 [95,37; 100,00]	98,95 [96,90; 100,00]	-0,90 [-0,93; -0,86]		
			1,87 [0,17; 20,61]	0,610	
MS-Schub (CMQ broad)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	1	5			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	99,02 [97,11; 100,00]	95,10 [90,90; 99,29]	3,92 [3,88; 3,97]		
			0,19 [0,02; 1,61]	0,127	

AV-Block (CMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	1	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	99,06 [97,22; 100,00]	87,50 [64,58; 100,00]	11,56 [11,33; 11,79]		
			0,89 [0,06; 14,36]	0,937	
Infektionen (Cellulitis; CMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	1	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	99,05 [97,19; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	-0,95 [-0,97; -0,93]		
			k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.	
VZV-Infektionen (NMQ broad)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	1	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	99,02 [97,11; 100,00]	99,01 [97,08; 100,00]	0,01 [-0,02; 0,04]		
			0,94 [0,06; 15,05]	0,966	
VZV-Infektionen (NMQ narrow)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	1	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	99,02 [97,11; 100,00]	99,01 [97,08; 100,00]	0,01 [-0,02; 0,04]		
			0,94 [0,06; 15,05]	0,966	

Makulaödeme (NMQ narrow)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	1	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	99,06 [97,22; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	-0,94 [-0,96; -0,92]		
			k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.	
Schwangerschaften (PSUR; NMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	1	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	98,61 [95,91; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	-1,39 [-1,42; -1,36]		
			k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.	
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	0	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	96,89 [92,39; 100,00]	3,11 [3,06; 3,15]		
			< 0,01 [0,00; Inf]	0,996	
Schlaganfälle, alle (NMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	0	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	97,87 [93,75; 100,00]	2,13 [2,09; 2,17]		
			< 0,01 [0,00; Inf]	0,997	

Embolien und Thrombosen (SMQ)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	0	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	99,00 [97,05; 100,00]	1,00 [0,98; 1,02]		
				< 0,01 [0,00; Inf]	0,997
Grippeartige Symptome (PT)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	5	40			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	95,31 [91,29; 99,32]	62,27 [53,02; 71,52]	33,04 [32,94; 33,14]		
				0,11 [0,04; 0,27]	< 0,001
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)					
Studienende					
N'	107	107			
Anzahl der Ereignisse	5	7			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	95,18 [91,05; 99,30]	93,24 [88,39; 98,09]	1,94 [1,87; 2,00]		
				0,68 [0,22; 2,16]	0,517
AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CMQ: Customized MedDRA query; HLT: High level term; HR: Hazard Ratio; Inf.: Infinity; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; NMQ: Novartis MedDRA queries; OR: Odds Ratio; PSUR: Periodic Safety Update Report [<i>Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln</i>]; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; [S > 50 %]: Median nicht erreicht; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VZV: Varizella-Zoster-Virus. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 12.1 (19).					

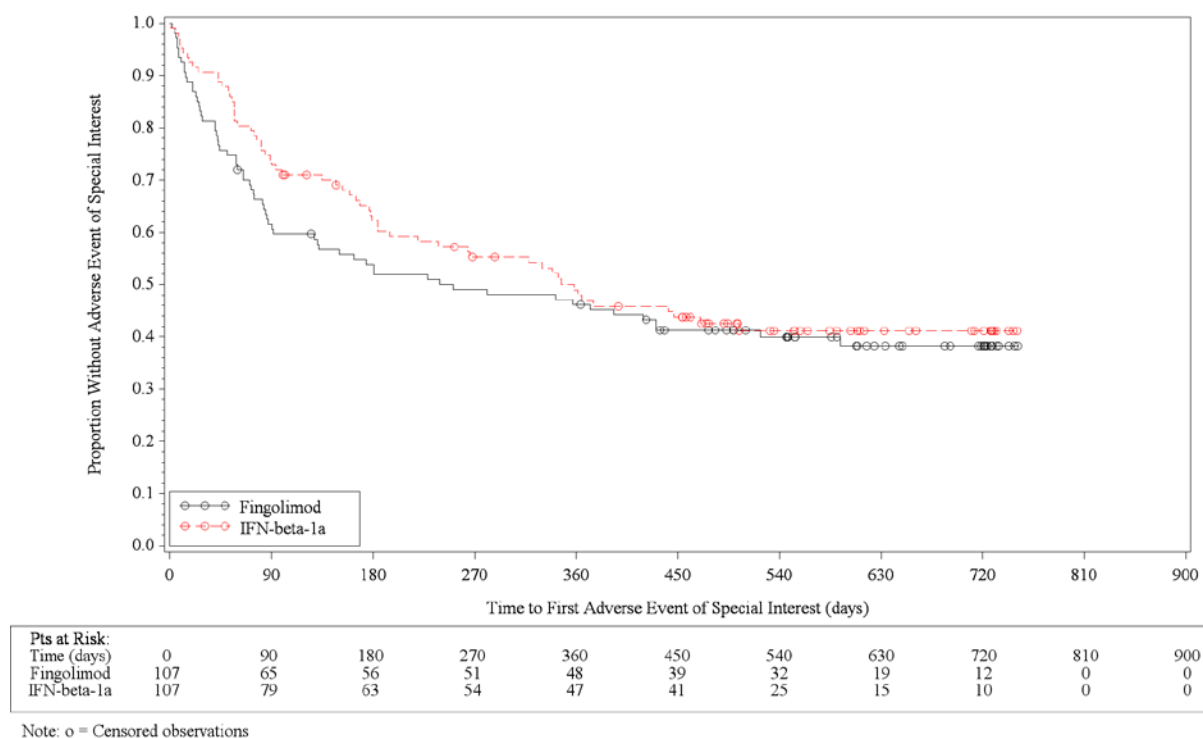


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

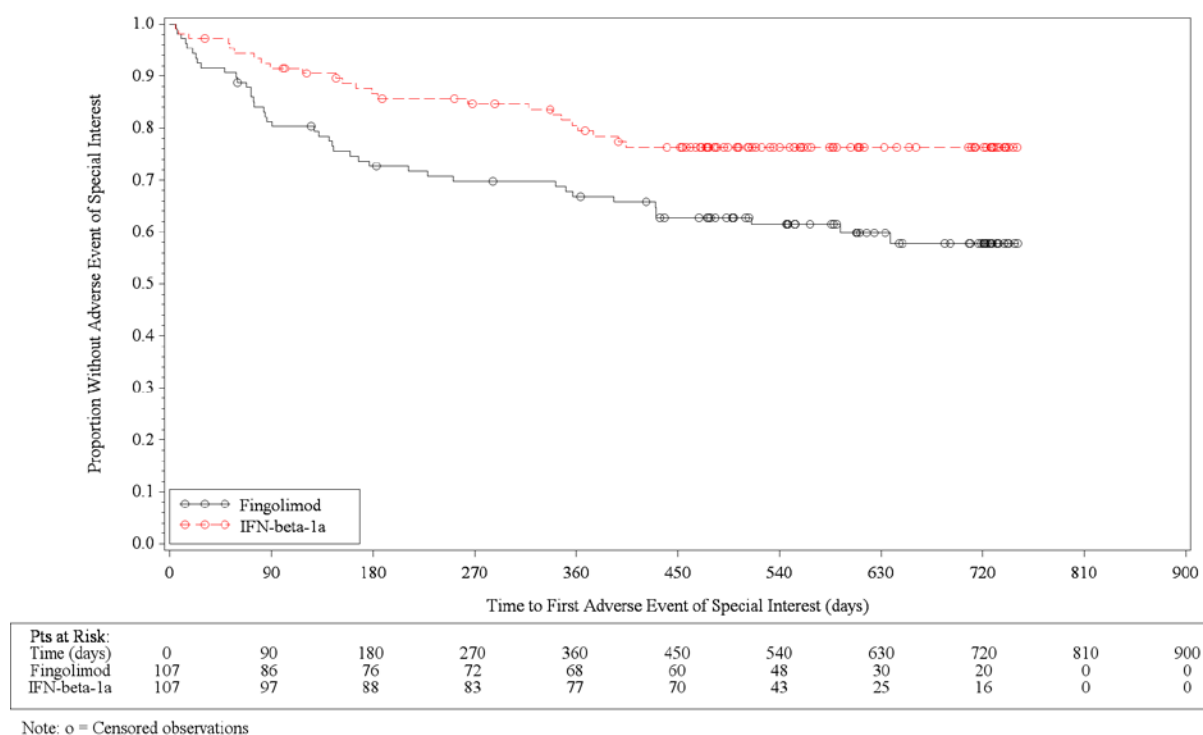


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen der oberen Atemwege (HLT)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

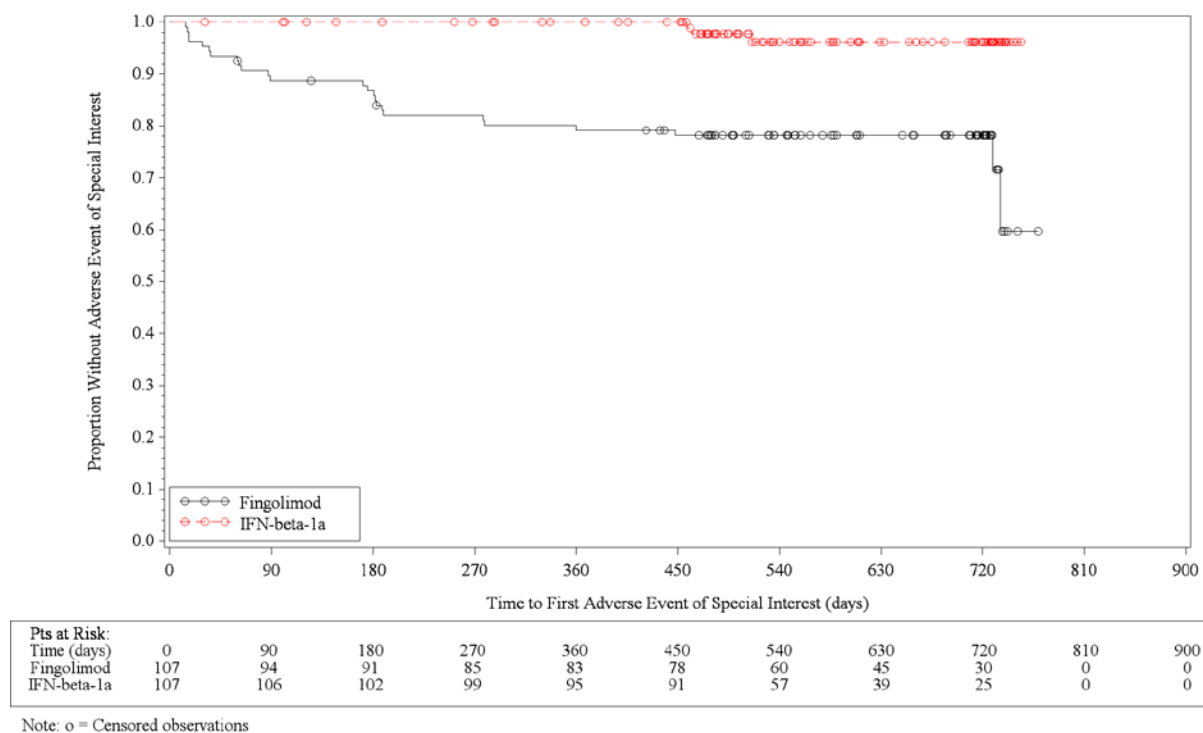


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

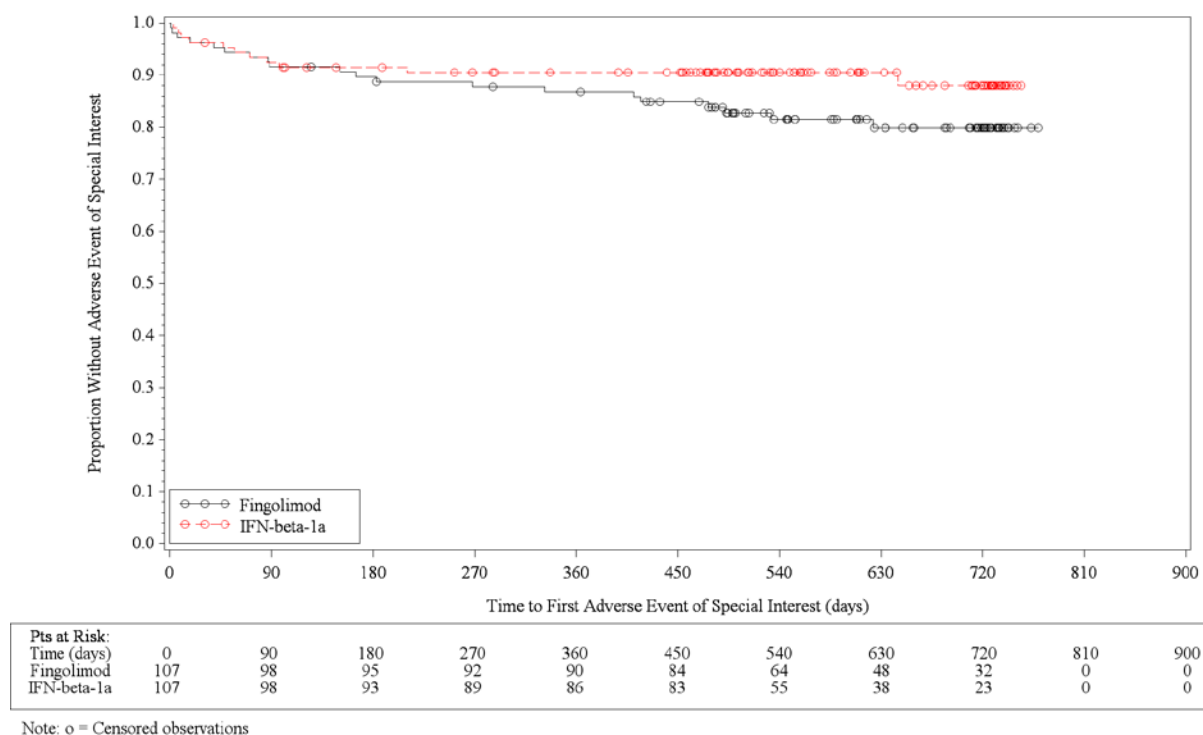


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Überempfindlichkeit (SMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

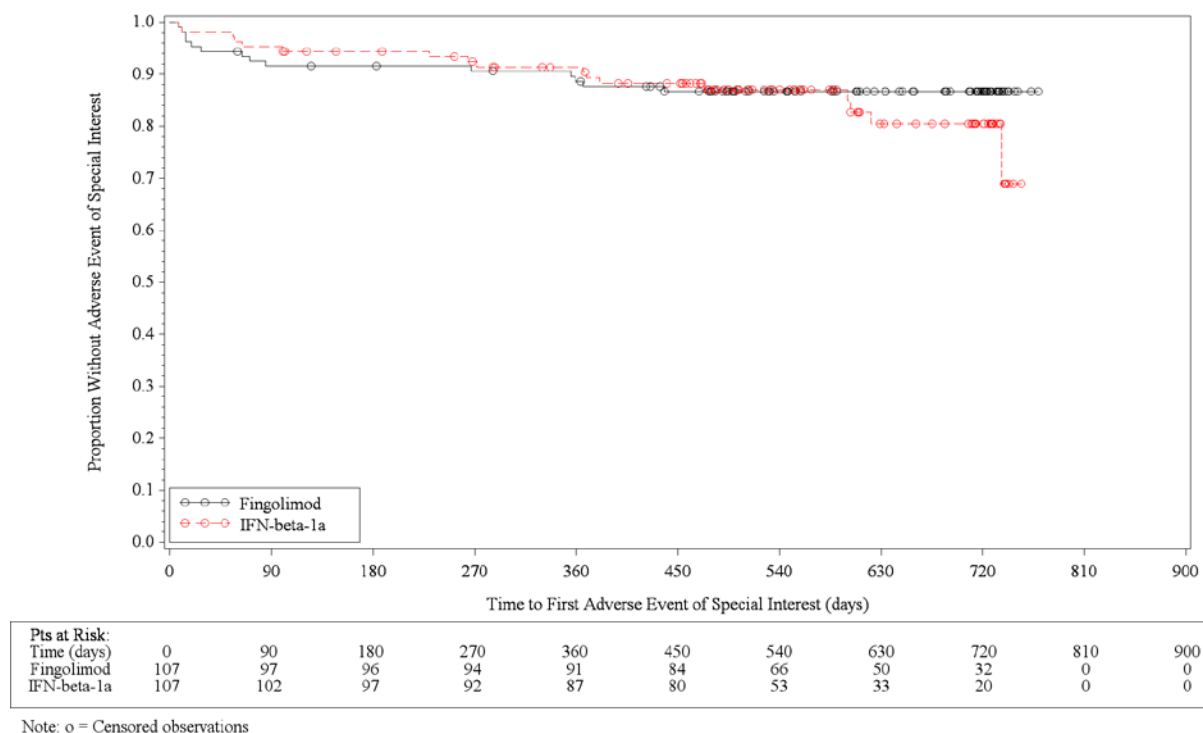


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Kardiovaskuläre Erkrankungen* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

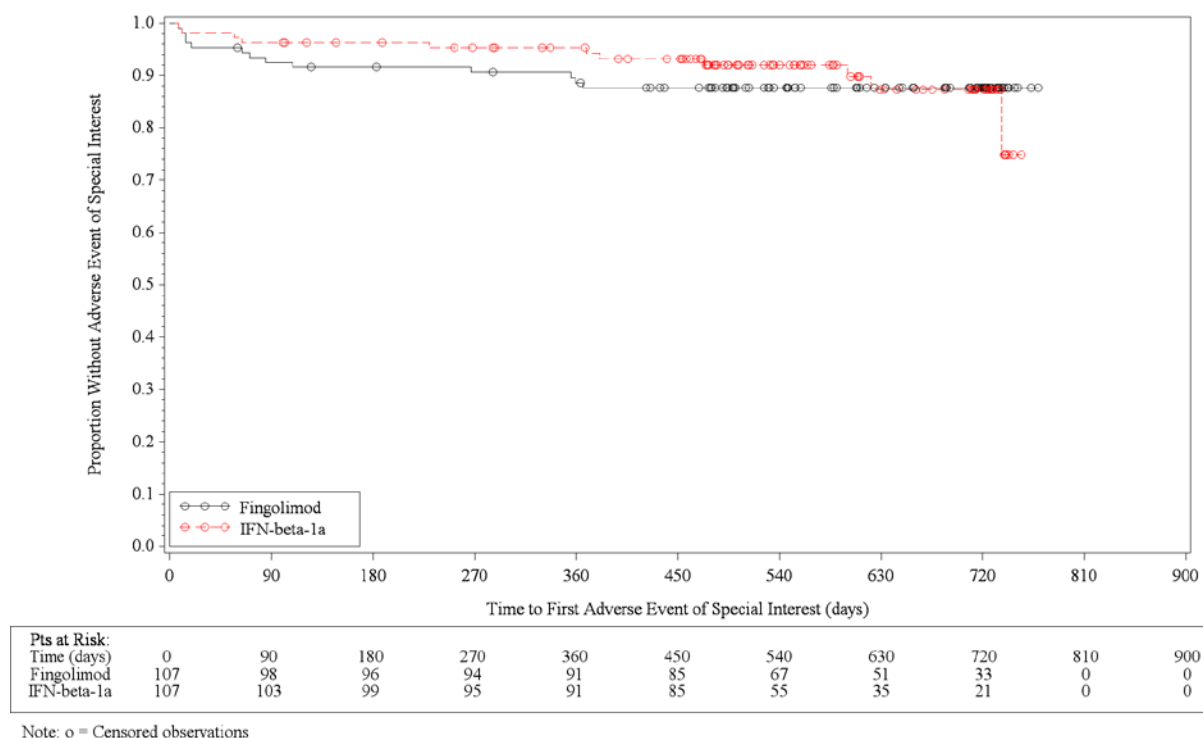


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

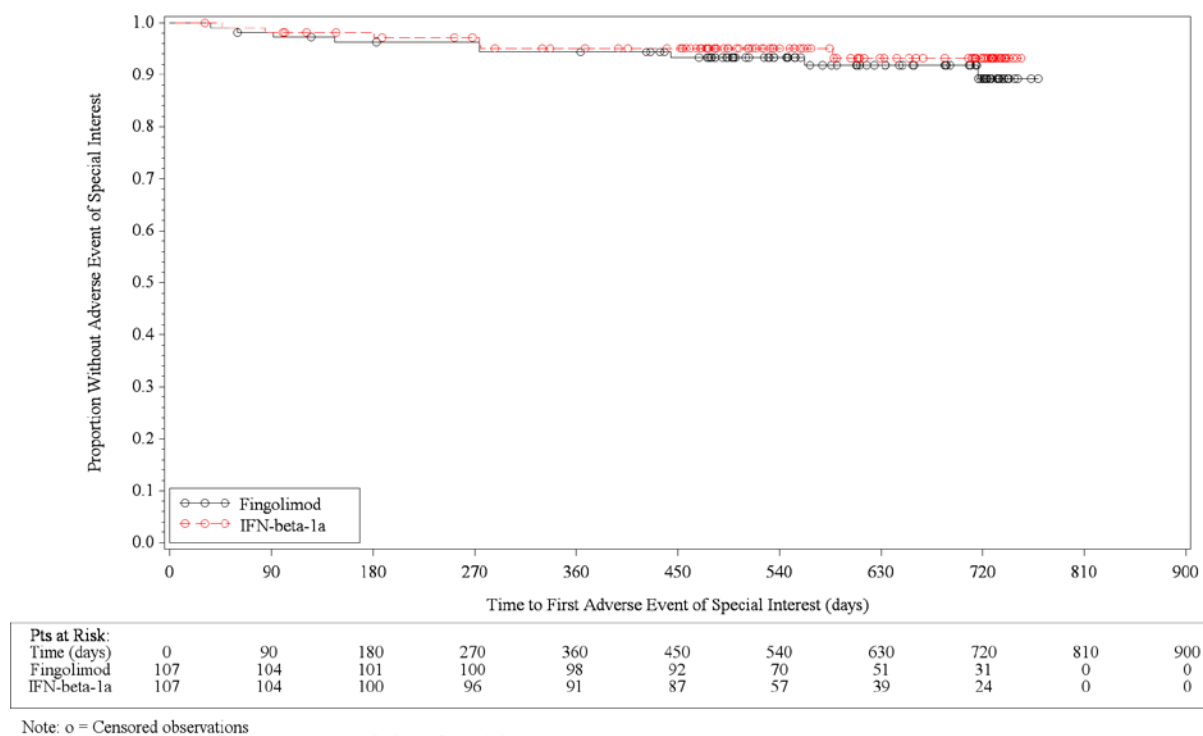


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Erhöhung der Lebertransaminase-Werte* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

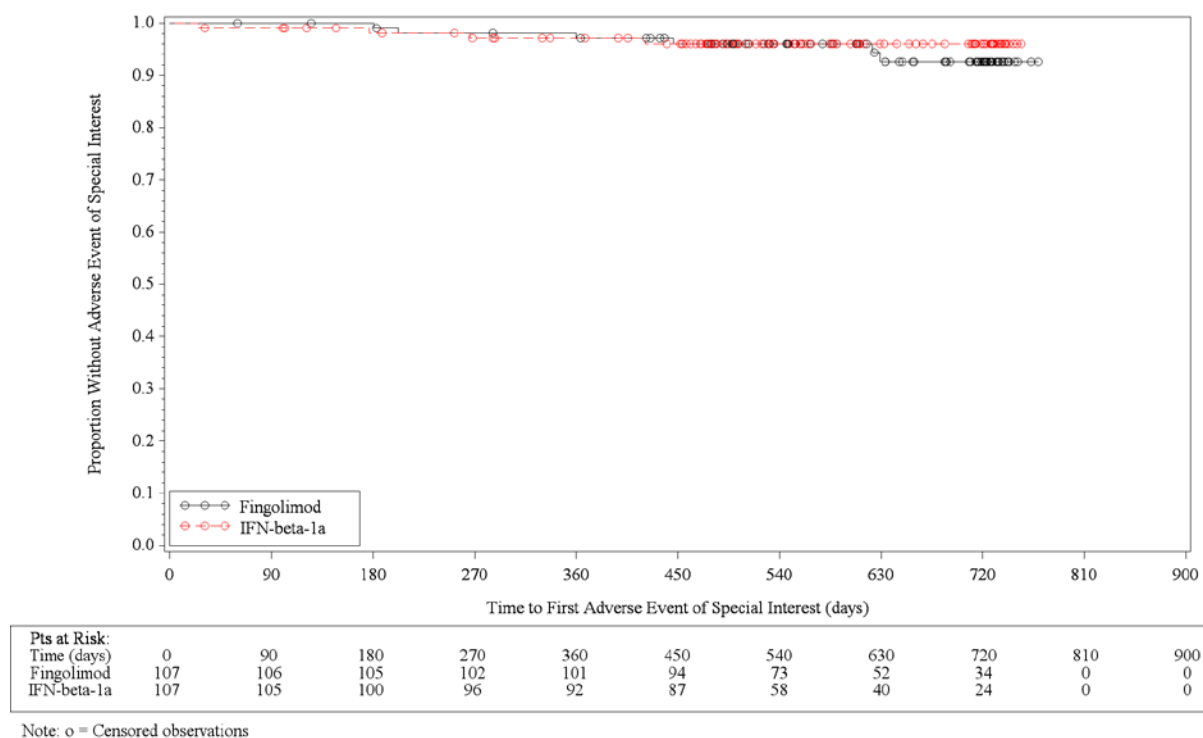


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Harnwegsinfektionen (HLT)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

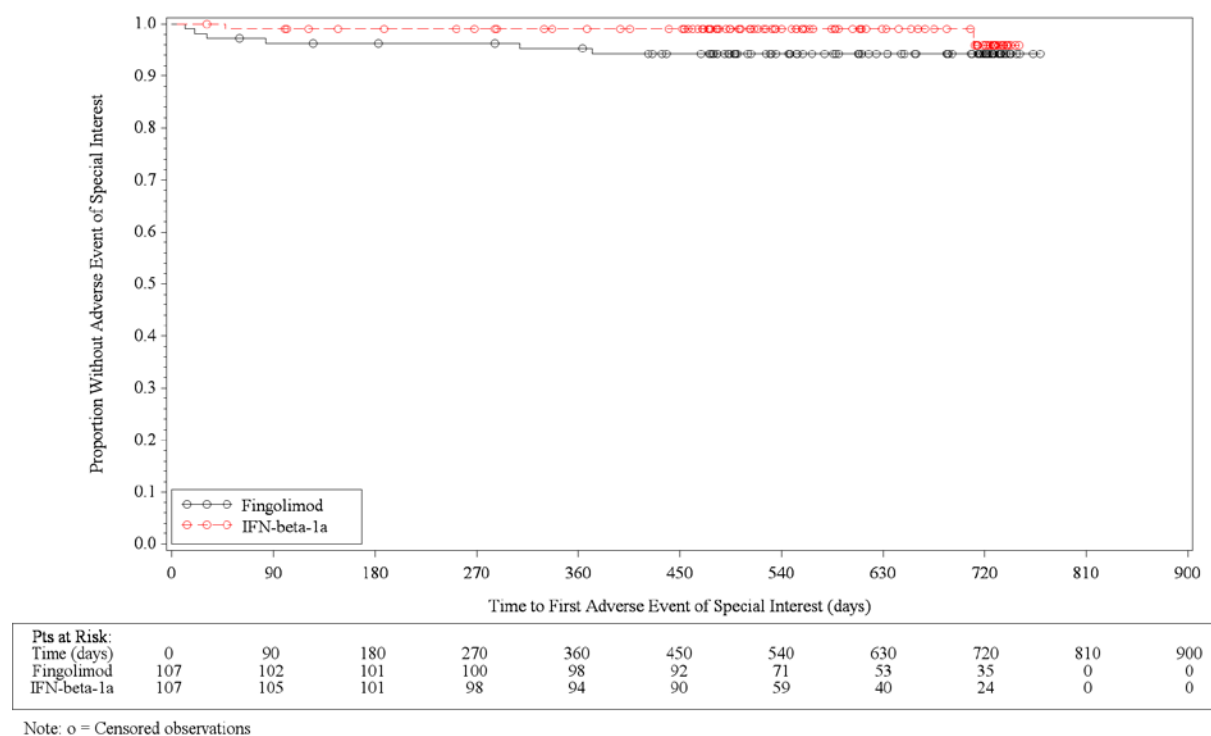


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

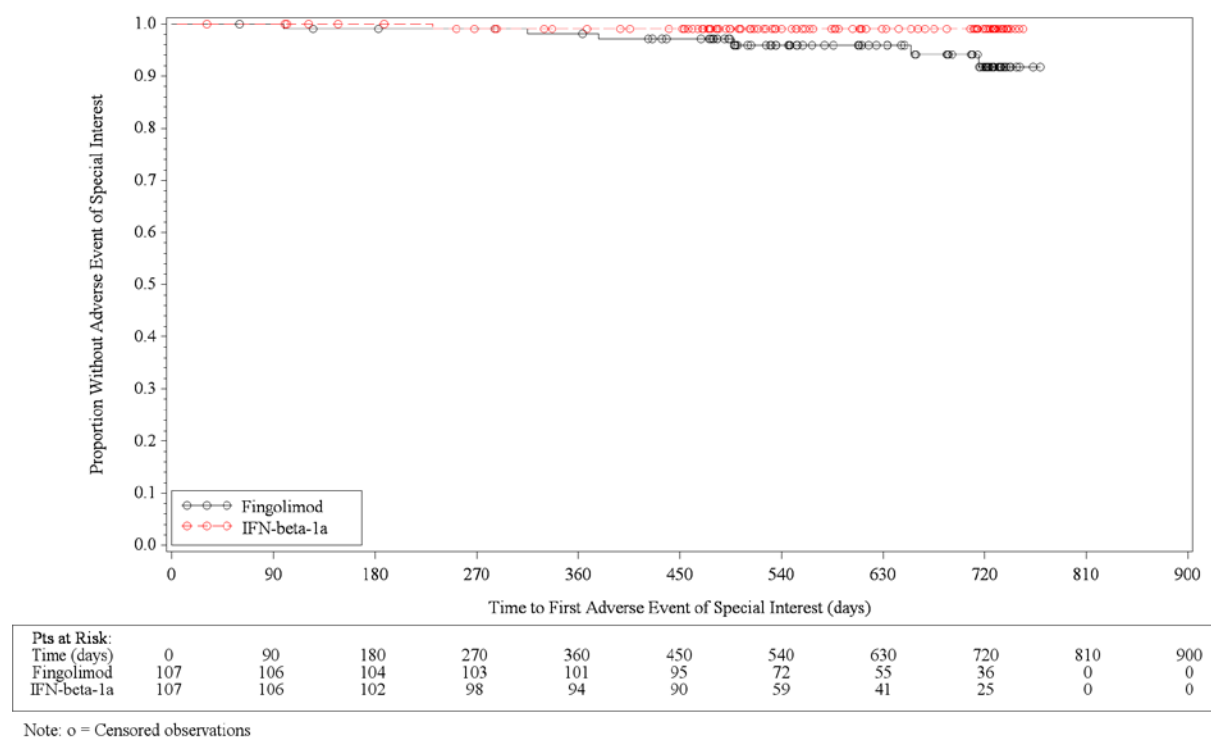


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Krampfanfälle (SMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

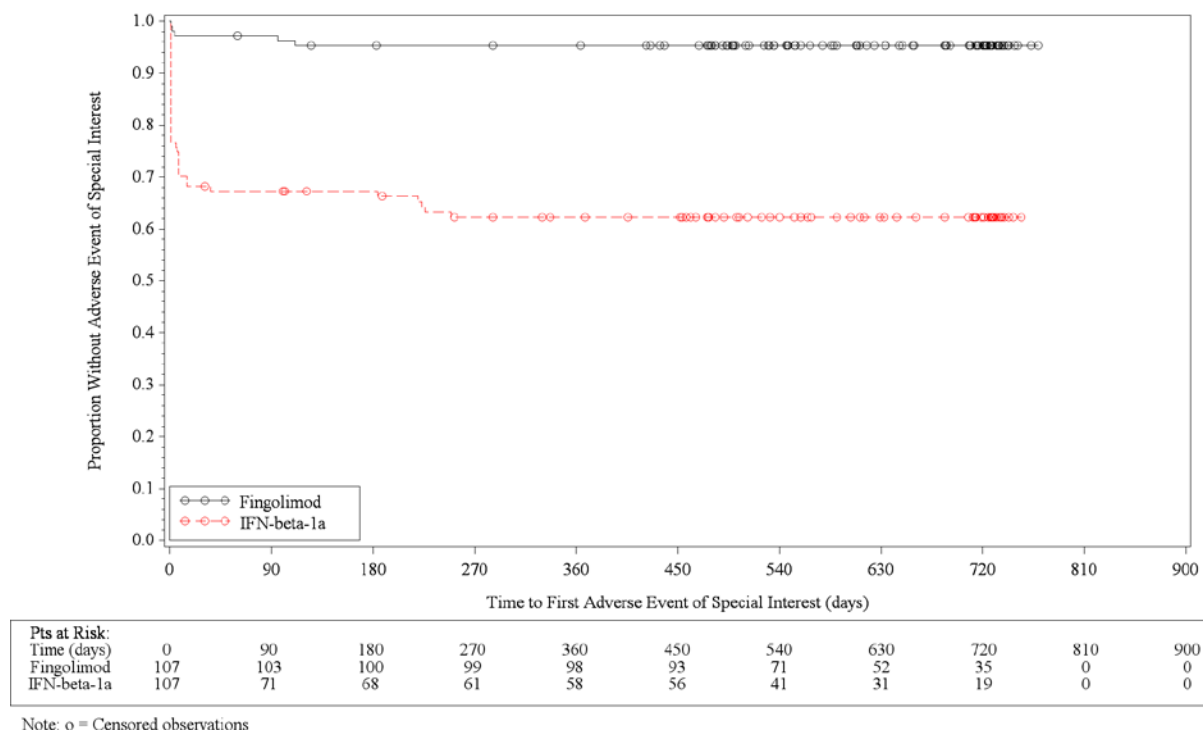


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Grippeartige Symptome* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

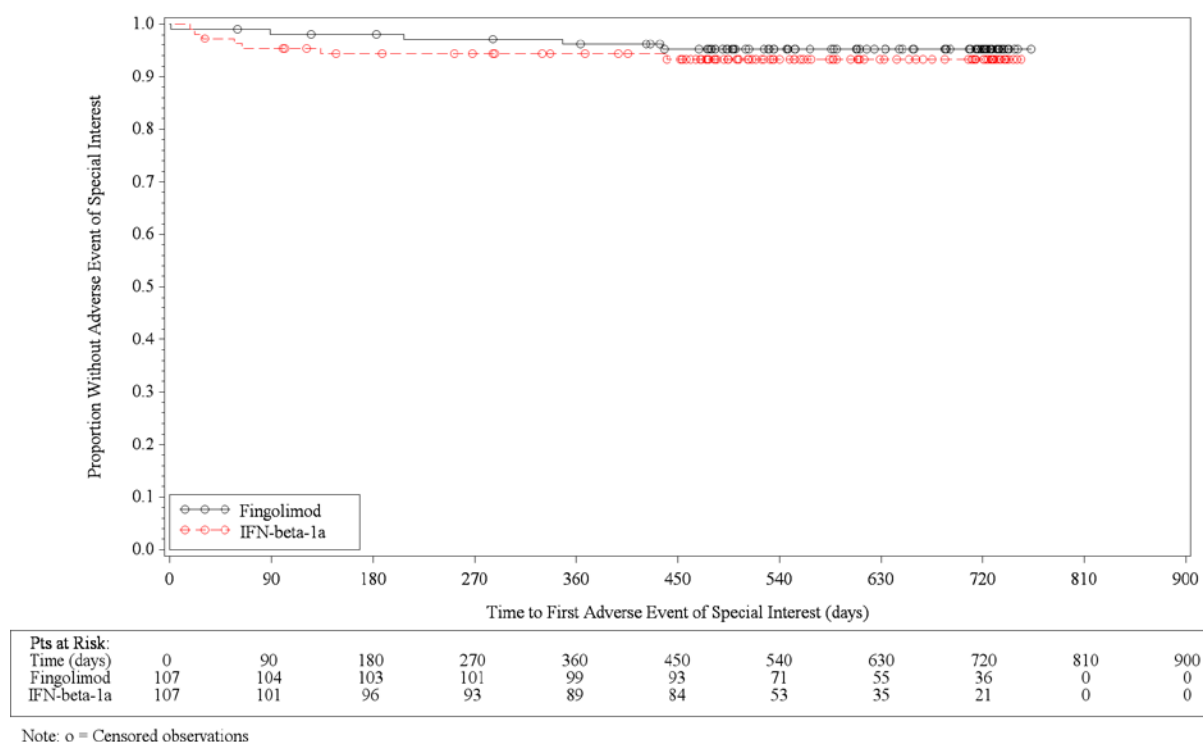


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Reaktionen an der Einstichstelle* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

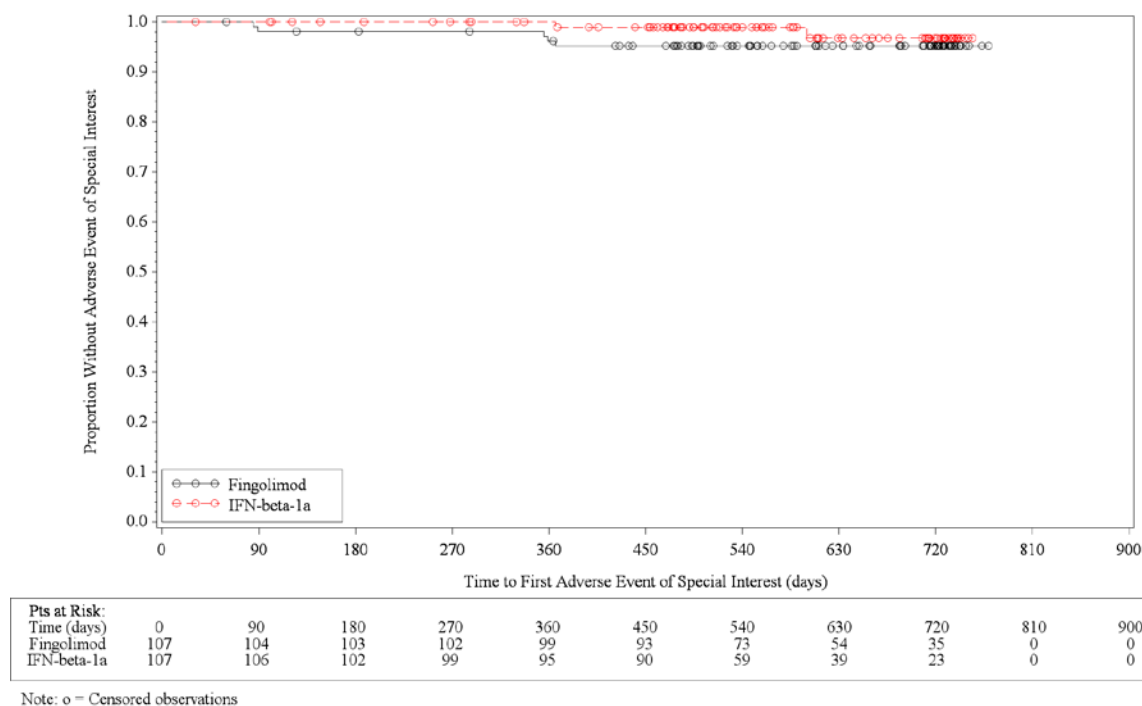


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Torsade de pointes* / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad) (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

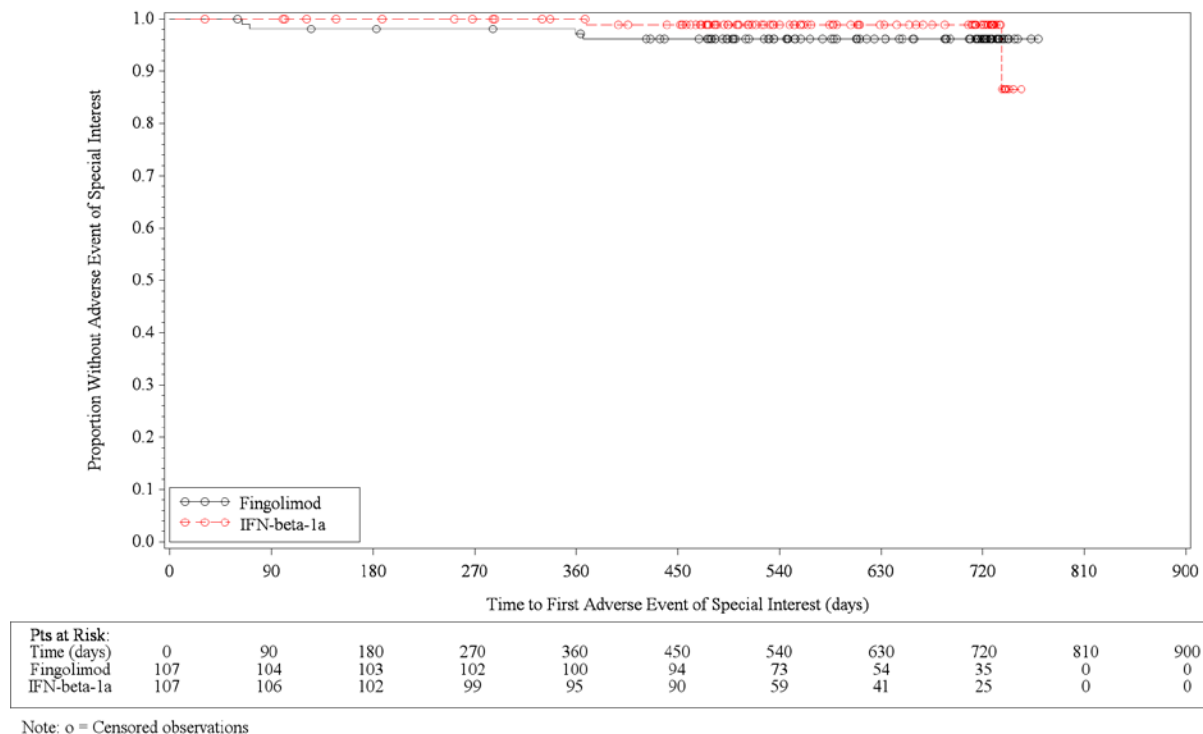


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Bradyarrhythmien und Bradykardien* (NMQ narrow) (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

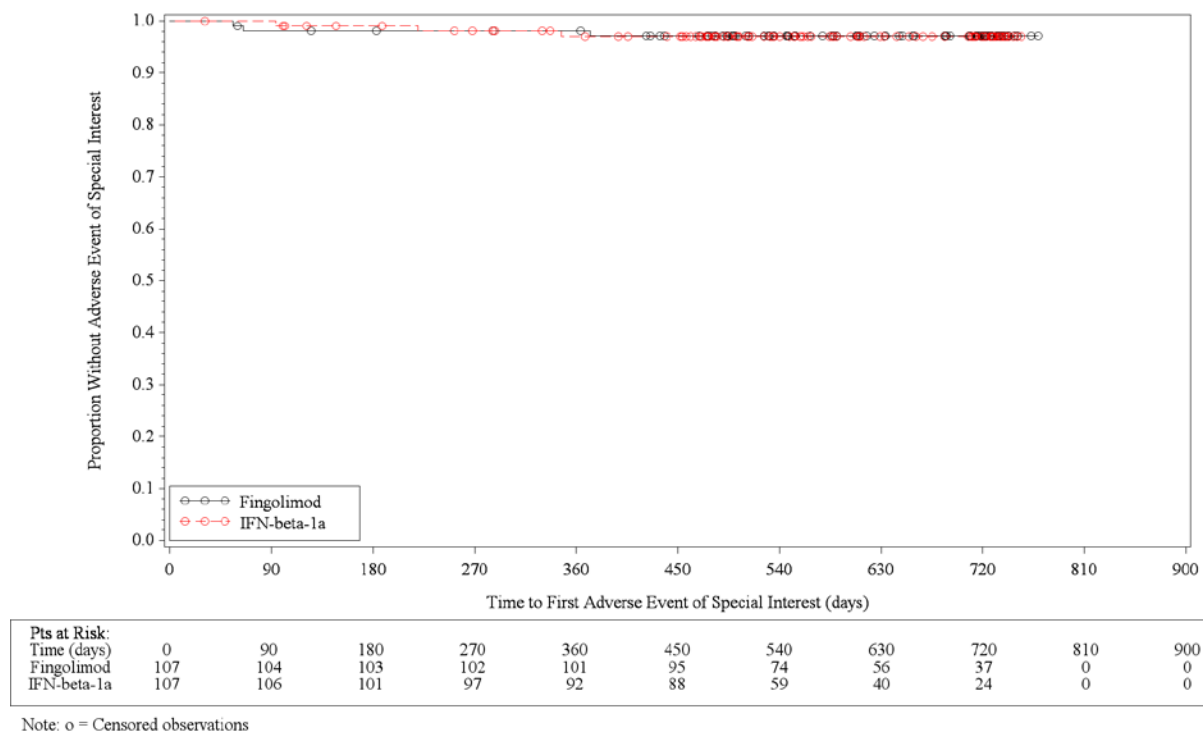


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

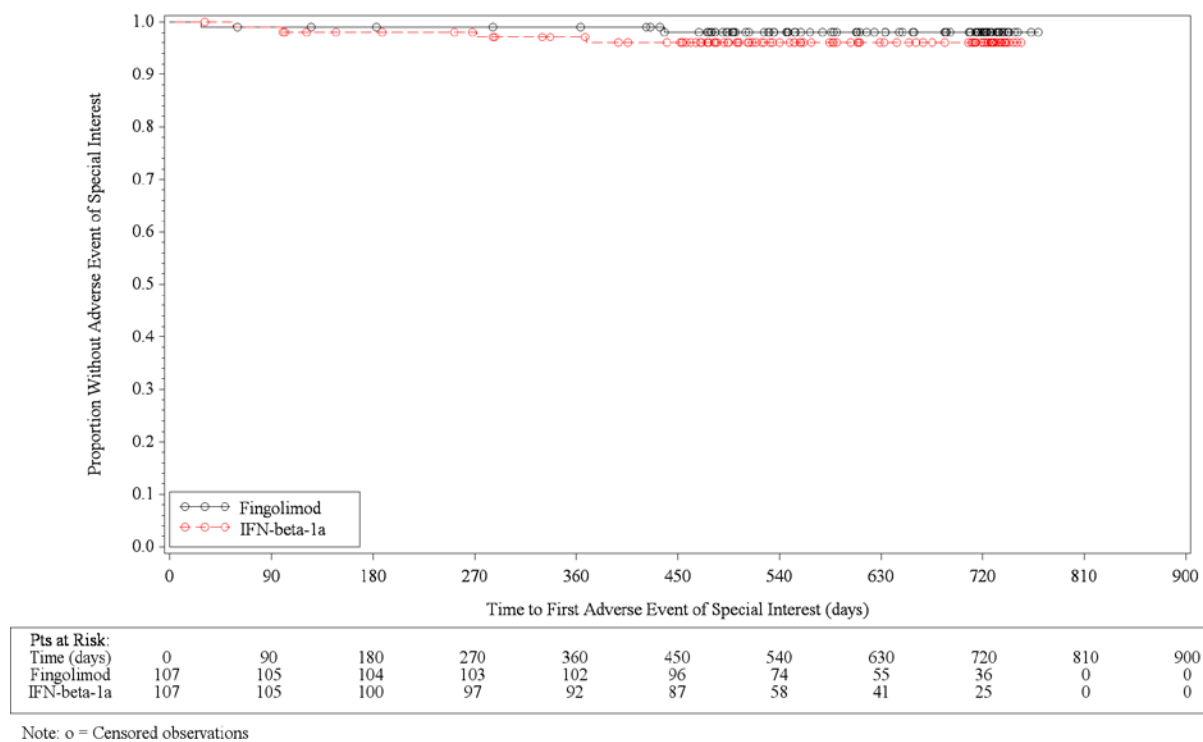


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Hypertonie (SMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

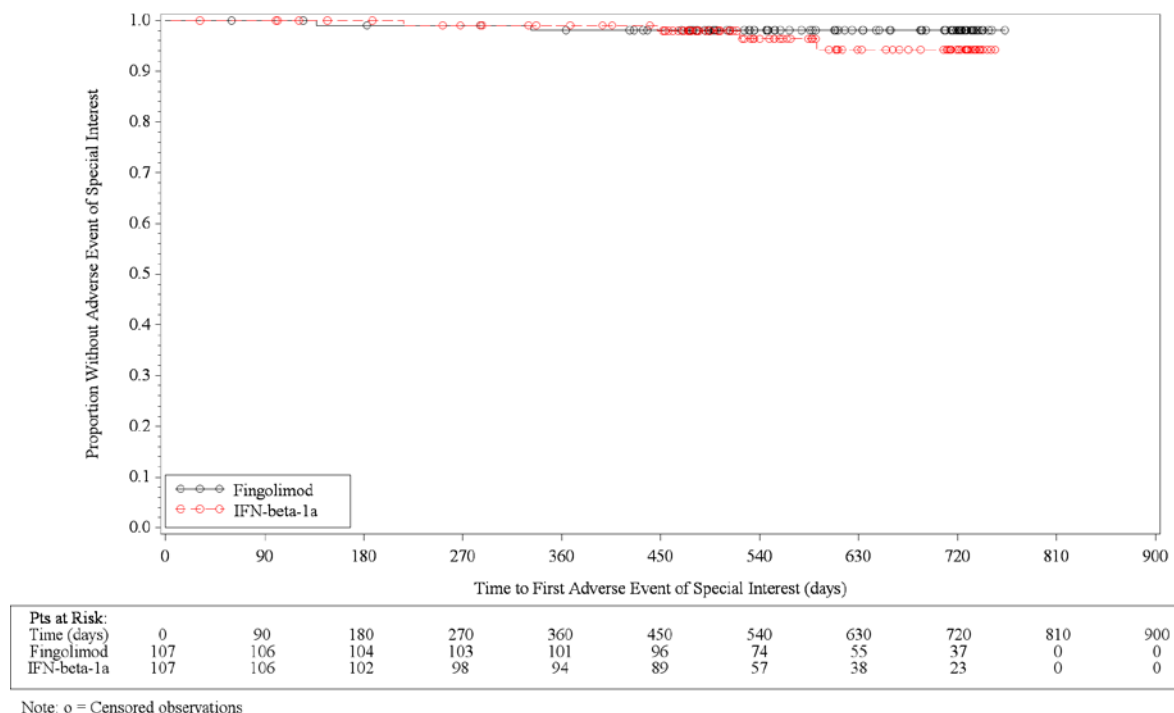


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

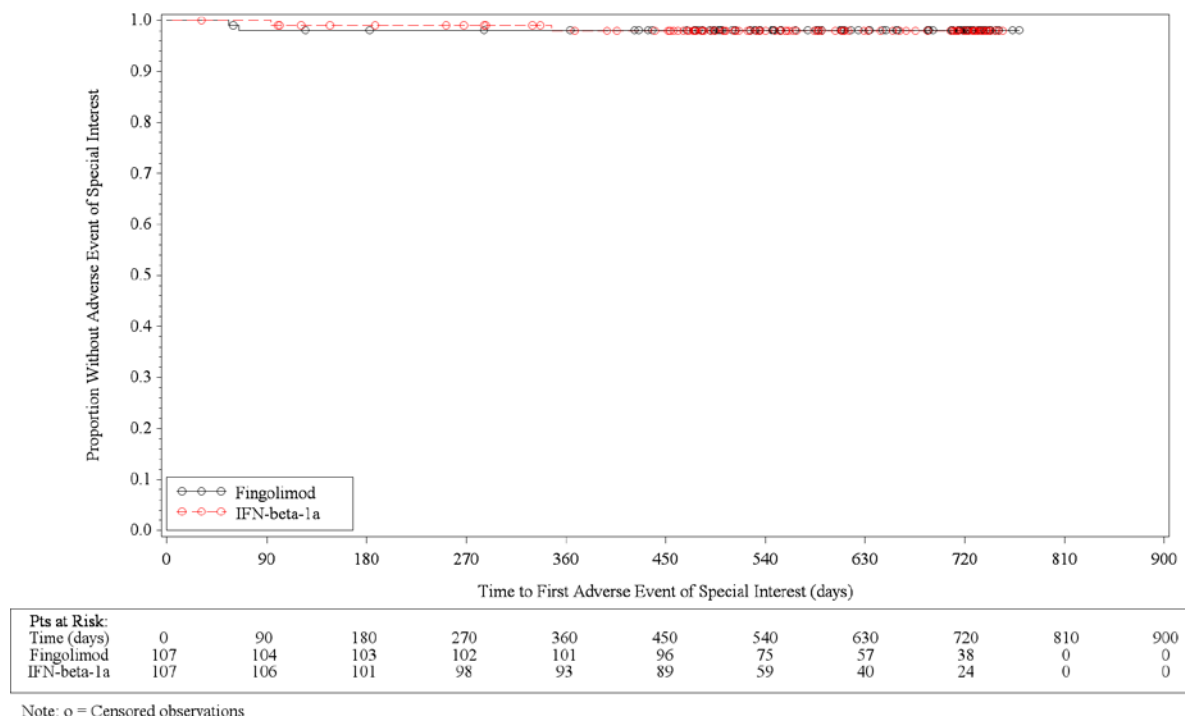


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

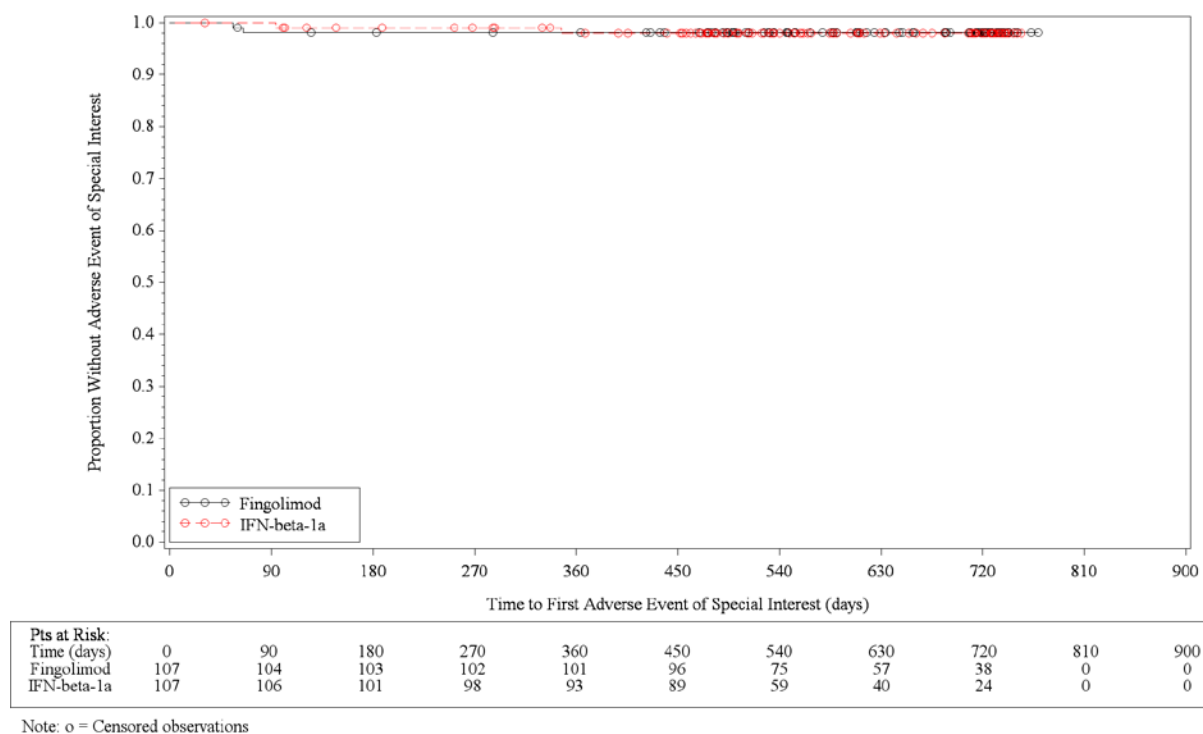


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

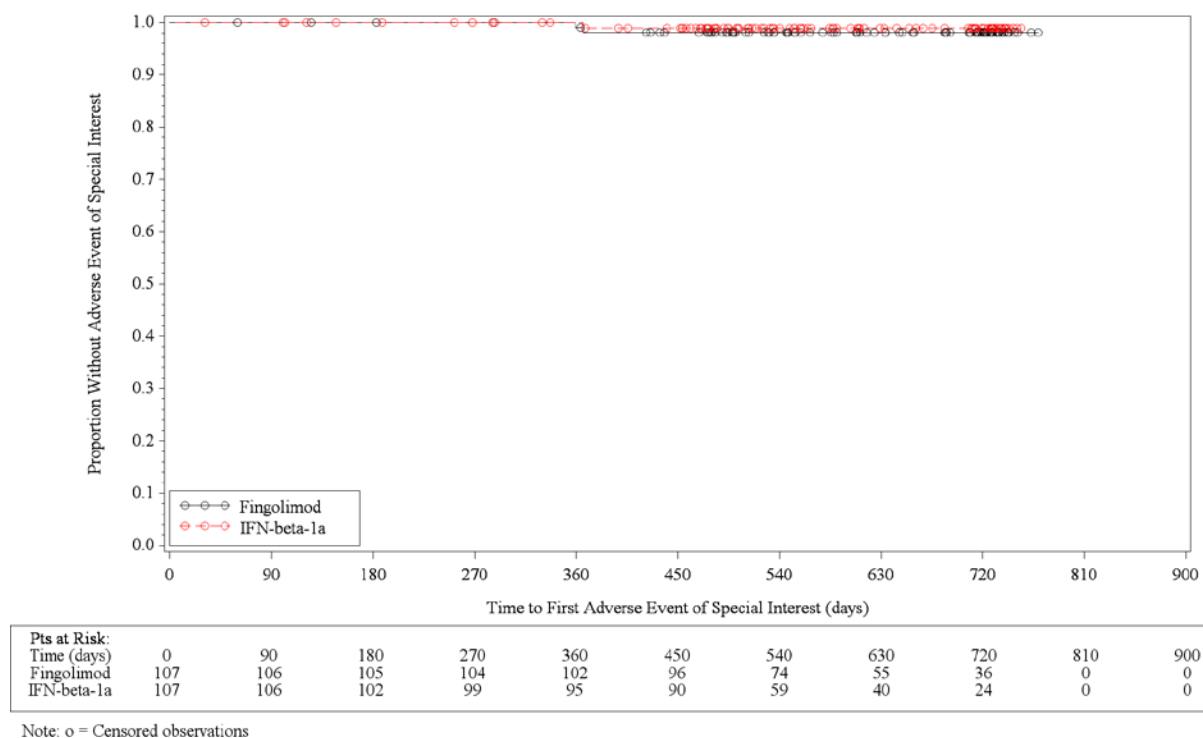


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

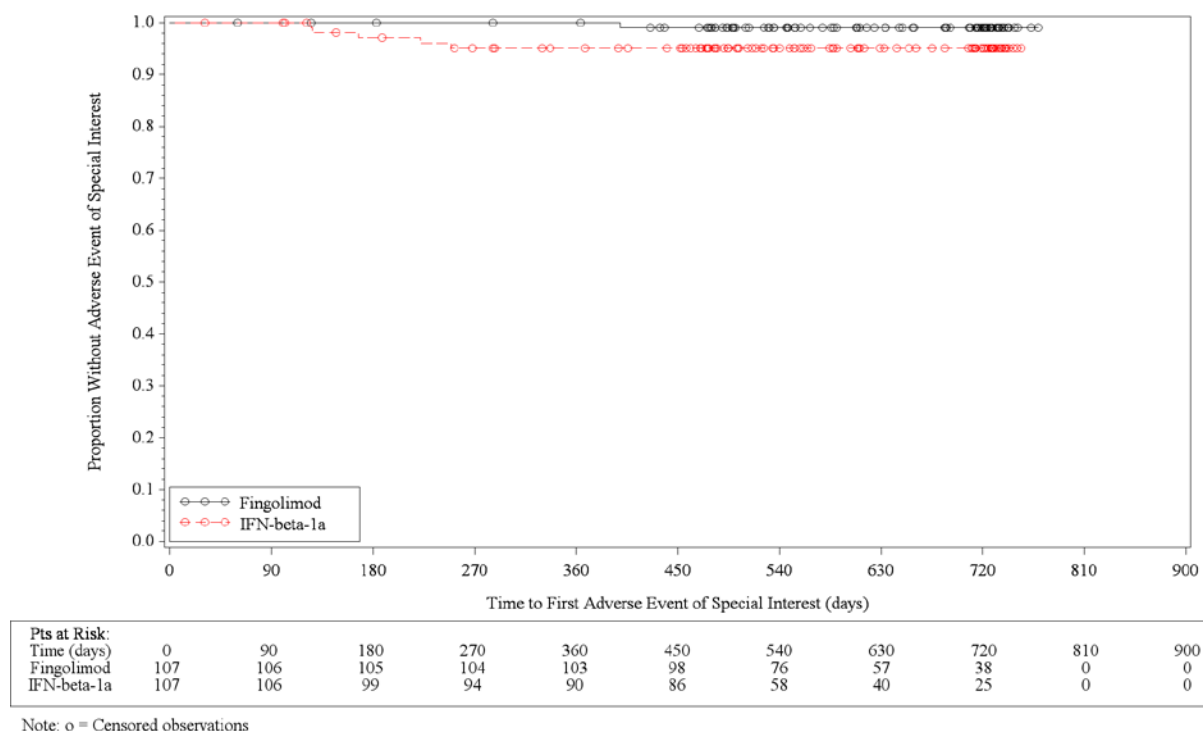


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *MS-Schub (CMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

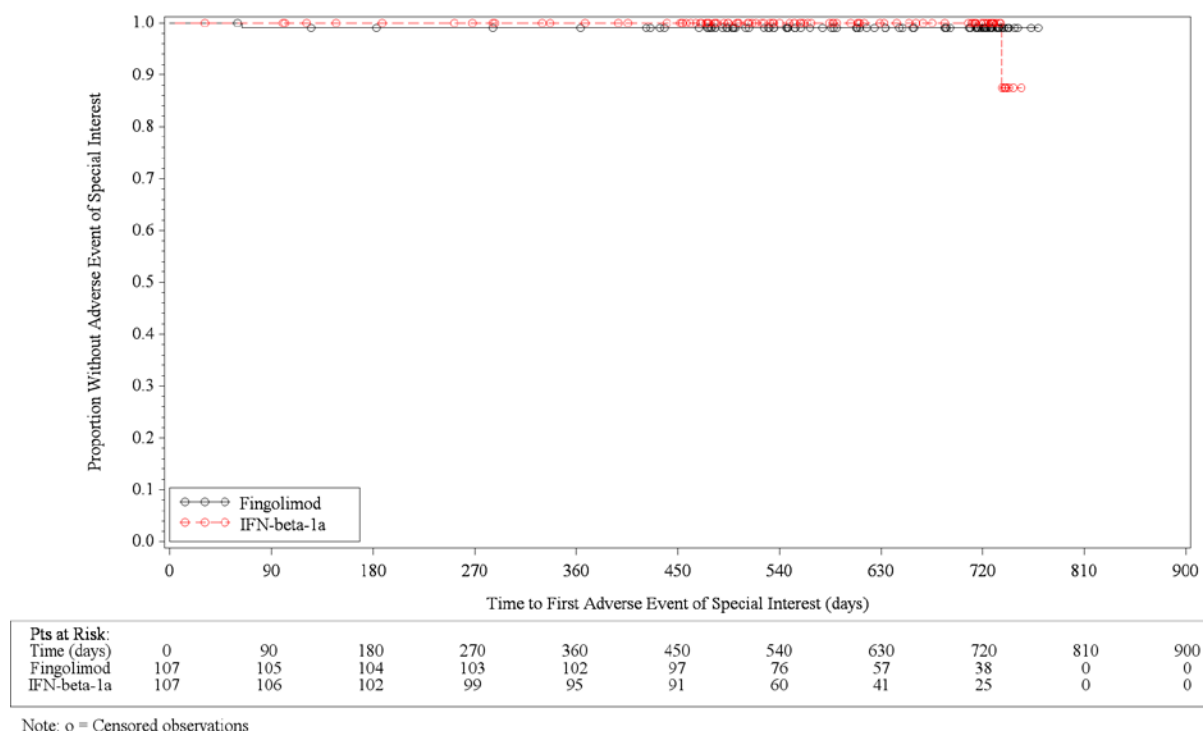


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *AV-Block (CMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

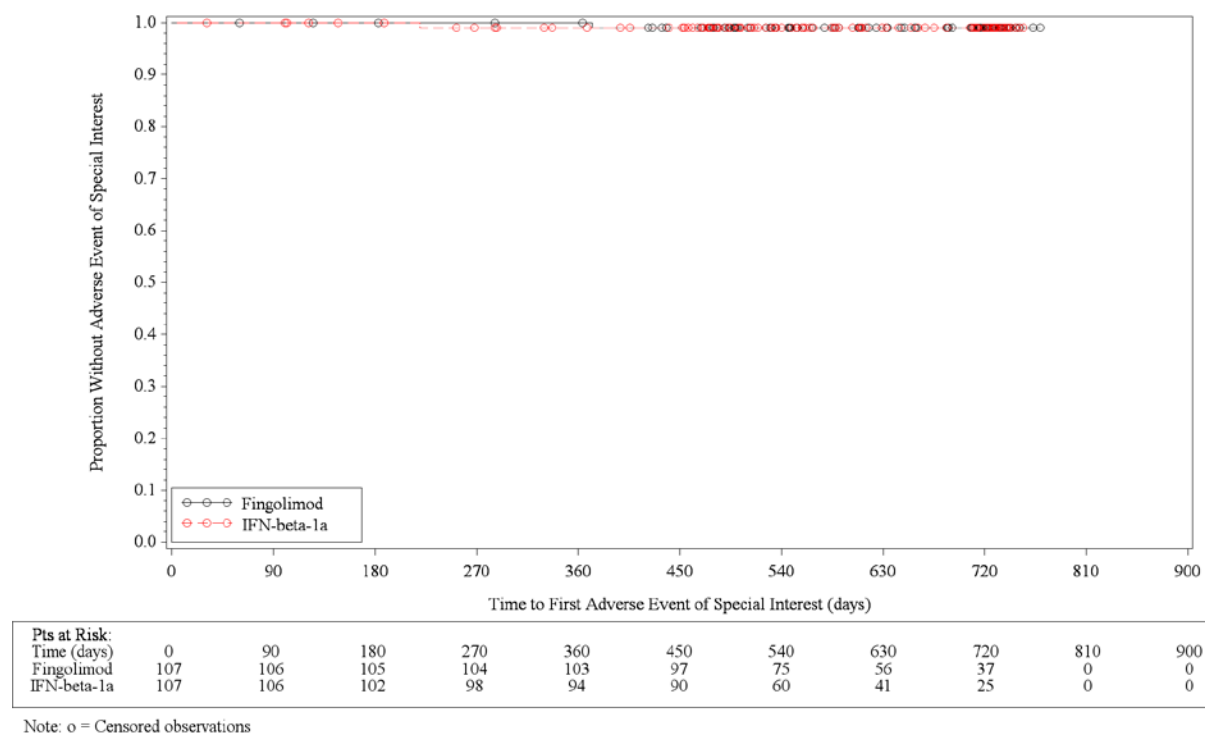


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *VZV-Infektionen (NMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

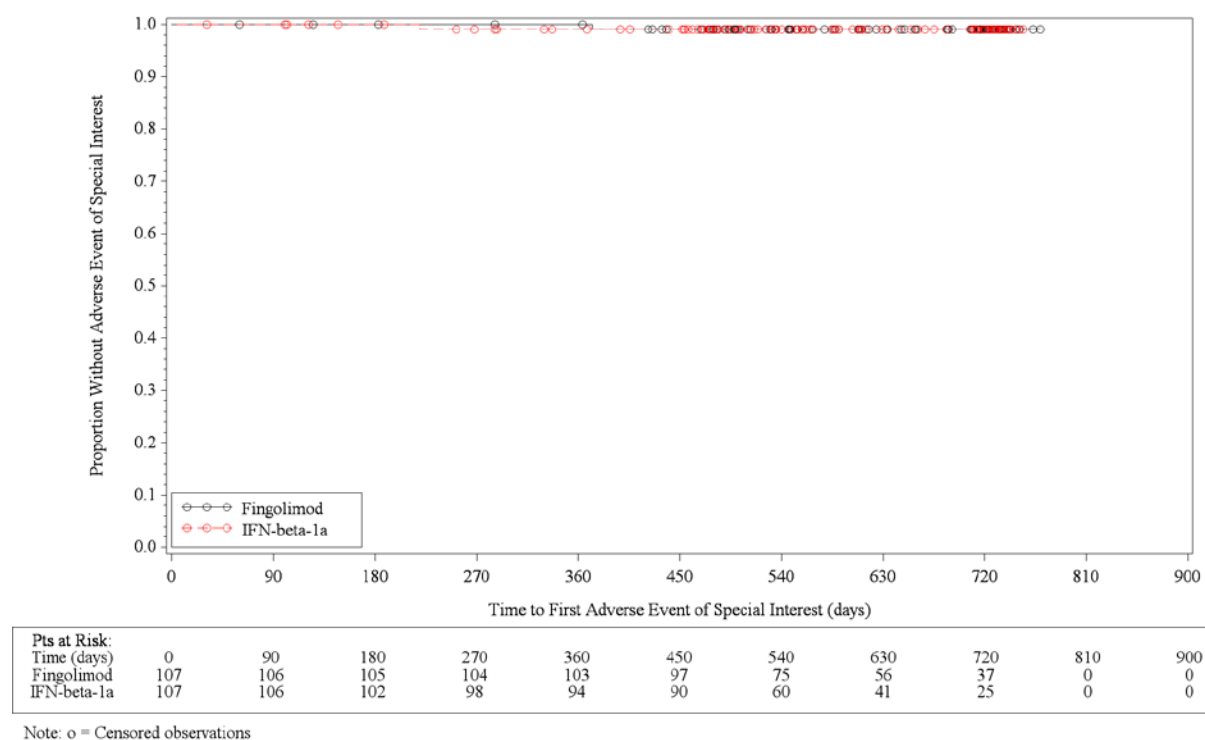


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *VZV-Infektionen (NMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

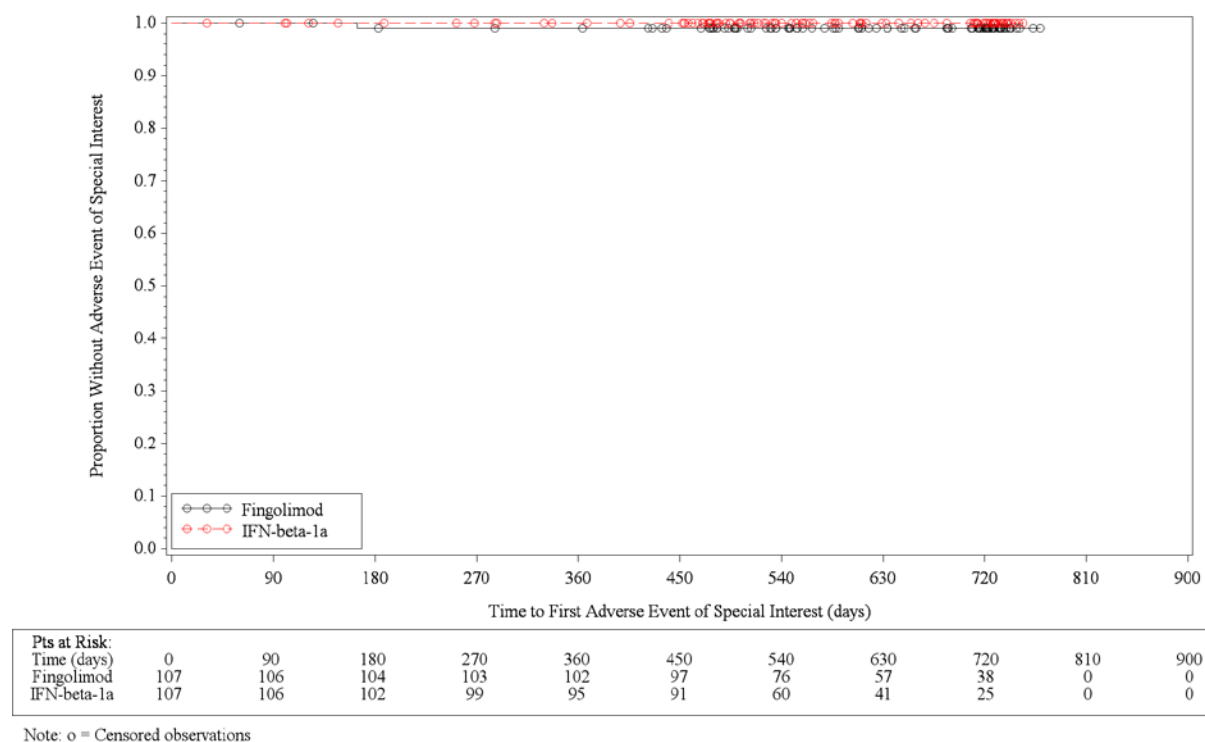


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (Cellulitis; CMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

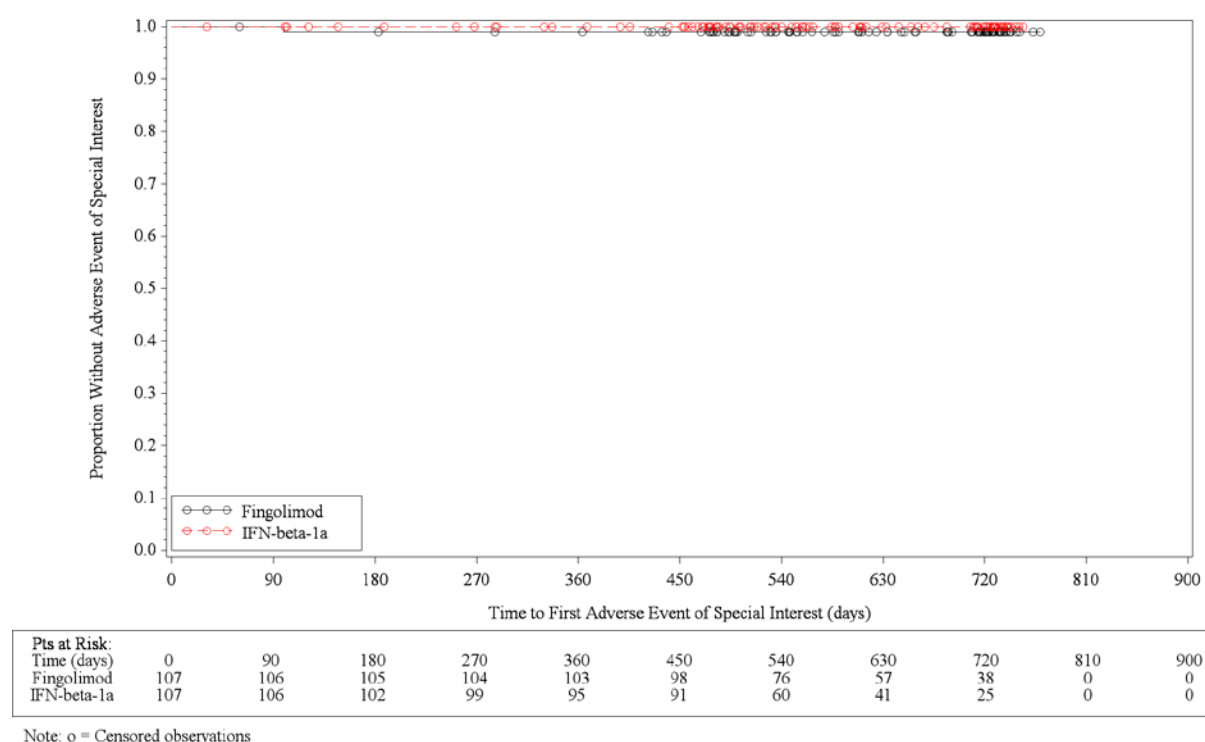


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Makulaödeme (NMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

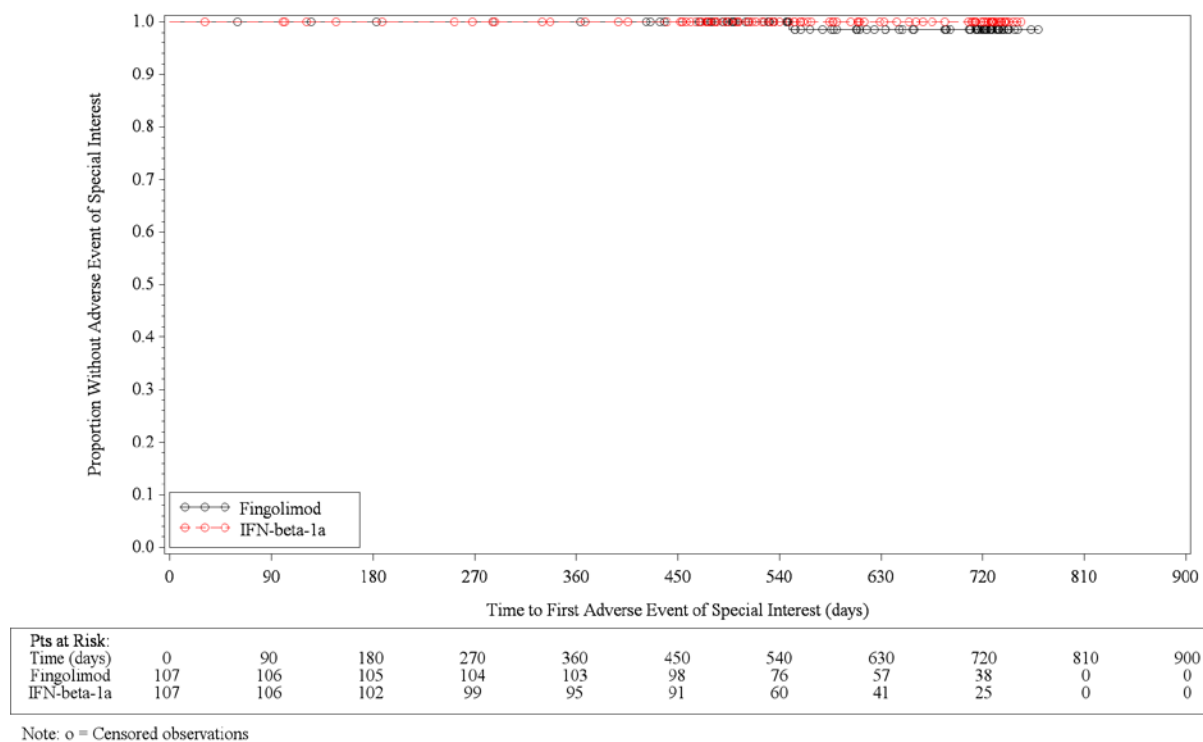


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schwangerschaft (PSUR; NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

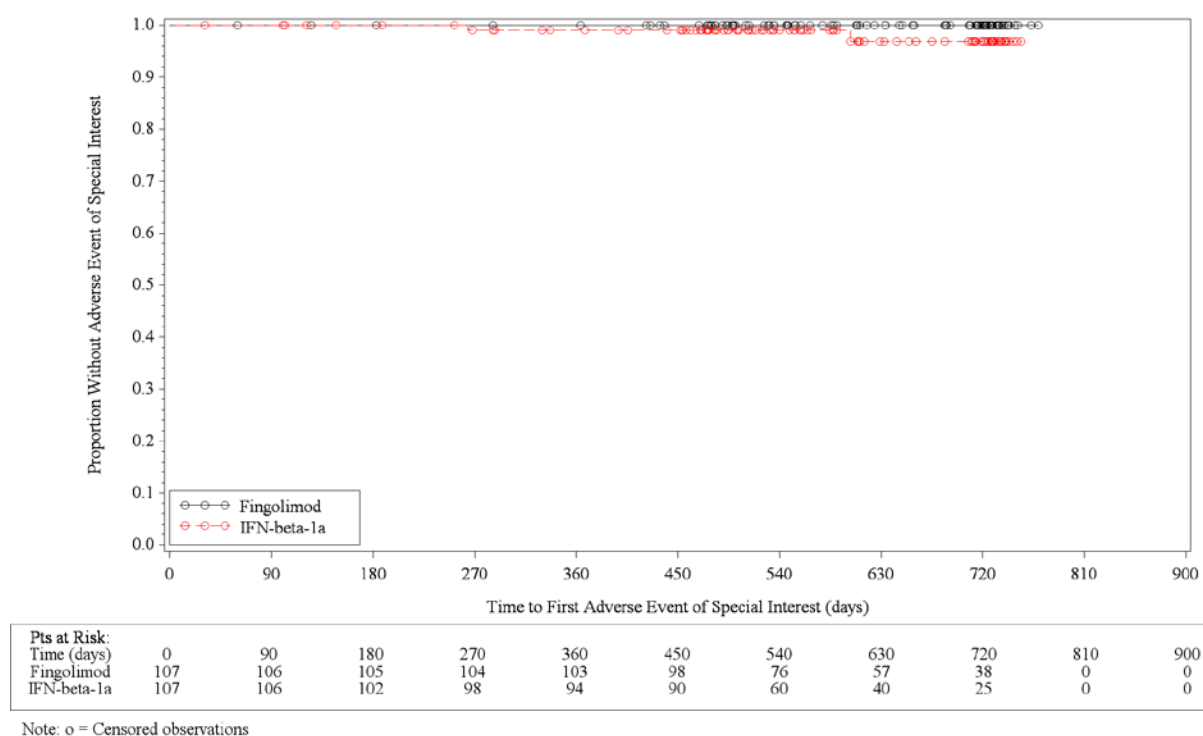


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

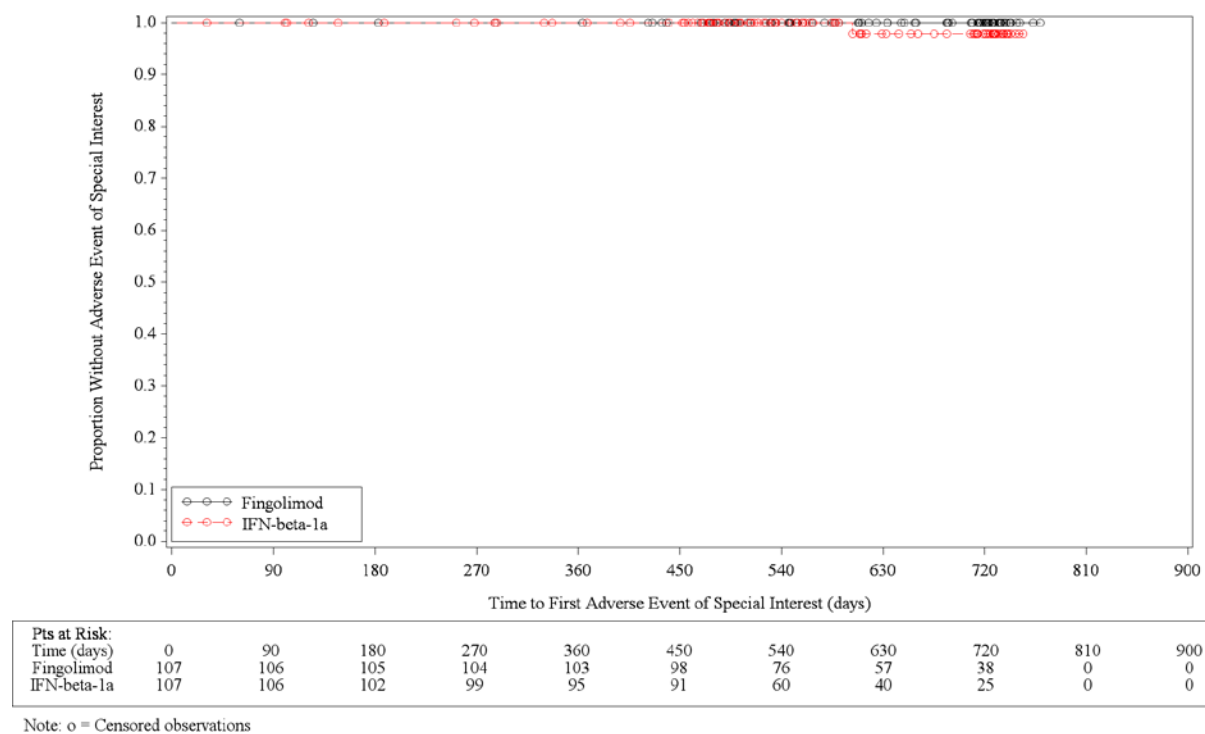


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schlaganfälle, alle (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

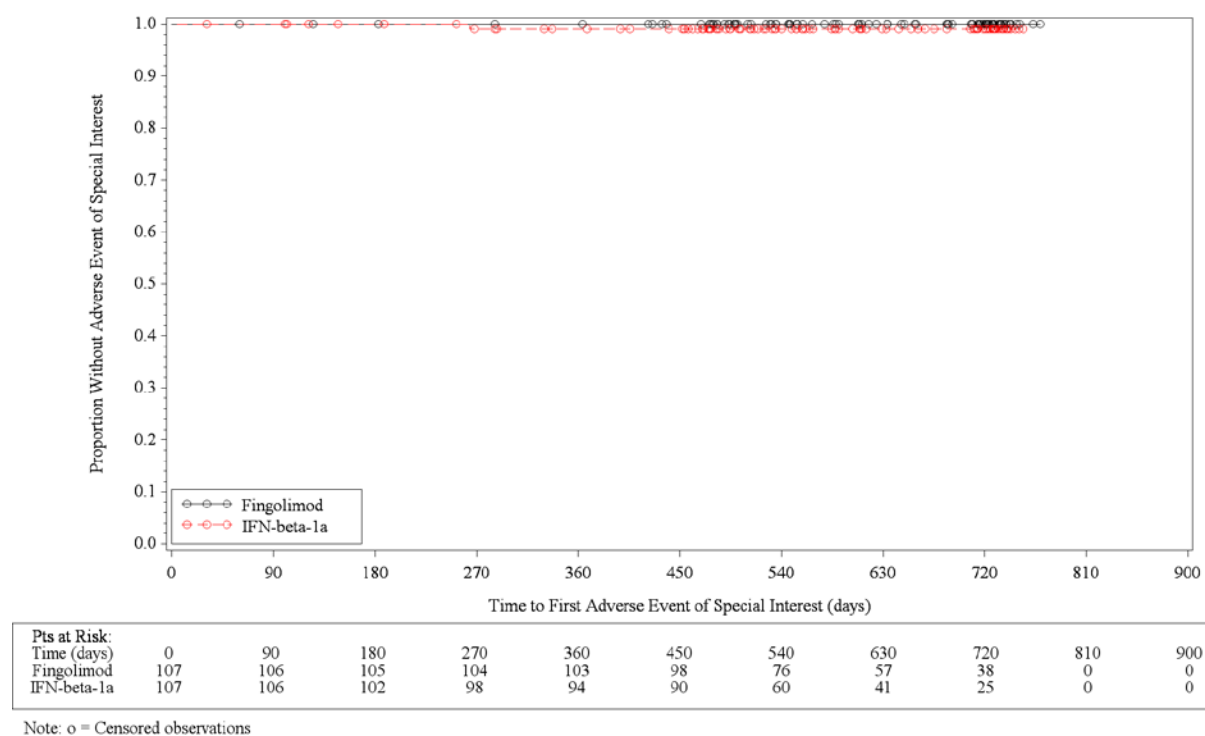


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Embolien und Thrombosen (SMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum ersten Ereignis) – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Differenz [95%-KI] HR [95%-KI] ^b	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	19	24		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	60,7 [18,9; k. A.]	47,1 [14,1; k. A.]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	38,02 [20,16; 55,89]	35,17 [19,43; 50,90]	2,86 [2,62; 3,10]	
			0,88 [0,48; 1,61]	0,680
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	11	9		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	63,71 [46,10; 81,32]	76,13 [62,46; 89,80]	-12,43 [-12,65; -12,20]	
			1,42 [0,59; 3,43]	0,436
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	8	0		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	74,73 [59,56; 89,90]	100,00 [k. A.; 100,00]	-25,27 [-25,42; -25,12]	
			k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.

Überempfindlichkeit (SMQ narrow)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	6	7			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	80,54 [66,46; 94,62]	76,70 [58,95; 94,44]	3,84 [3,62; 4,07]		
			0,95 [0,32; 2,84]	0,930	
Kardiovaskuläre Erkrankungen					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	3	3			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	105,3 [105,3; k. A.]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	90,63 [80,53; 100,00]	47,20 [0,00; 100,00]	43,43 [42,77; 44,09]		
			1,07 [0,21; 5,34]	0,936	
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	3	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	105,3 [105,3; k. A.]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	90,63 [80,53; 100,00]	48,72 [0,00; 100,00]	41,91 [41,22; 42,59]		
			1,60 [0,26; 9,69]	0,609	
Erhöhung der Lebertransaminase-Werte					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	1	3			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	91,70 [82,69; 100,00]	5,17 [5,06; 5,28]		
			0,37 [0,04; 3,52]	0,385	

Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	1	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	92,31 [77,82; 100,00]	4,57 [4,41; 4,72]		
			1,03 [0,06; 16,60]	0,985	
Krampfanfälle (SMQ broad)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	3	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	86,50 [71,29; 100,00]	97,22 [91,85; 100,00]	-10,73 [-10,89; -10,57]		
			3,28 [0,34; 31,57]	0,304	
Harnwegsinfektionen (HLT)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	3	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	85,10 [68,89; 100,00]	94,52 [87,13; 100,00]	-9,42 [-9,60; -9,24]		
			1,52 [0,25; 9,14]	0,644	
Torsade de pointes / QT-Intervall-Verlängerung (SMQ broad)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	2	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	93,75 [85,36; 100,00]	96,97 [91,12; 100,00]	-3,22 [-3,32; -3,12]		
			2,25 [0,20; 24,87]	0,507	

Bradyarrhythmien und Bradykardie (NMQ narrow)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	2	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	93,75 [85,36; 100,00]	50,00 [0,00; 100,00]	43,75 [43,05; 44,45]		
			1,93 [0,17; 21,62]	0,595	
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	97,22 [91,85; 100,00]	2,78 [2,72; 2,83]		
			< 0,01 [0,00; Inf]	0,997	
Hypertonie (SMQ, enge Definition)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]		
			1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.	
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]		
			1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.	

Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]	1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	1	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	93,00 [83,40; 100,00]	3,88 [3,77; 3,99]	0,51 [0,05; 5,66]	0,585
QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	1	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	96,97 [91,12; 100,00]	-0,09 [-0,18; -0,01]	1,05 [0,07; 16,75]	0,974
MS-Schub (CMQ, broad)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	1	2			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	94,52 [87,13; 100,00]	2,36 [2,26; 2,45]	0,53 [0,05; 5,90]	0,609

AV-Block (CMQ)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	1	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	96,88 [90,85; 100,00]	50,00 [0,00; 100,00]	46,88 [46,18; 47,57]		
			0,90 [0,05; 14,87]	0,942	
Infektionen (Cellulitis; CMQ)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]		
			1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.	
VZV-Infektionen (NMQ broad)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	97,22 [91,85; 100,00]	2,78 [2,72; 2,83]		
			< 0,01 [0,00; Inf]	0,997	
VZV-Infektionen (NMQ narrow)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	1			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	97,22 [91,85; 100,00]	2,78 [2,72; 2,83]		
			< 0,01 [0,00; Inf]	0,997	

Makulaödeme (NMQ narrow)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]		
			1,00 [k. A.; 1,00]		k. A.
Schwangerschaften (PSUR; NMQ)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	1	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	95,45 [86,75; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	-4,55 [-4,63; -4,46]		
			k. A. [k. A.; k. A.]		k. A.
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]		
			1,00 [k. A.; 1,00]		k. A.
Schlaganfälle, alle (NMQ)					
Studienende					
N'	32	39			
Anzahl der Ereignisse	0	0			
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]			
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]		
			1,00 [k. A.; 1,00]		k. A.

Embolien und Thrombosen (SMQ)				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	0	0		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	100,00 [k. A.; 100,00]	0,00 [k. A.; 0,00]	
			1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.
Grippeartige Symptome (PT)				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	2	11		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	93,75 [85,36; 100,00]	70,82 [56,23; 85,40]	22,93 [22,76; 23,10]	
			0,19 [0,04; 0,87]	0,033
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)				
Studienende				
N'	32	39		
Anzahl der Ereignisse	0	3		
Median in Wochen [95%-KI] ^a	[S > 50 %]	[S > 50 %]		
Anteil ereignisfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^a	100,00 [k. A.; 100,00]	92,16 [83,64; 100,00]	7,84 [7,75; 7,92]	
			< 0,01 [0,00; Inf]	0,996
AV-Block: Atrioventrikulärer Block; CMQ: Customized MedDRA query; HLT: High level term; HR: Hazard Ratio; Inf.: Infinity; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; NMQ: Novartis MedDRA queries; OR: Odds Ratio; PSUR: Periodic Safety Update Report [<i>Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln</i>]; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; [S > 50 %]: Median nicht erreicht; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VZV: Varizella-Zoster-Virus. a: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle. b: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 12.1 (20).				

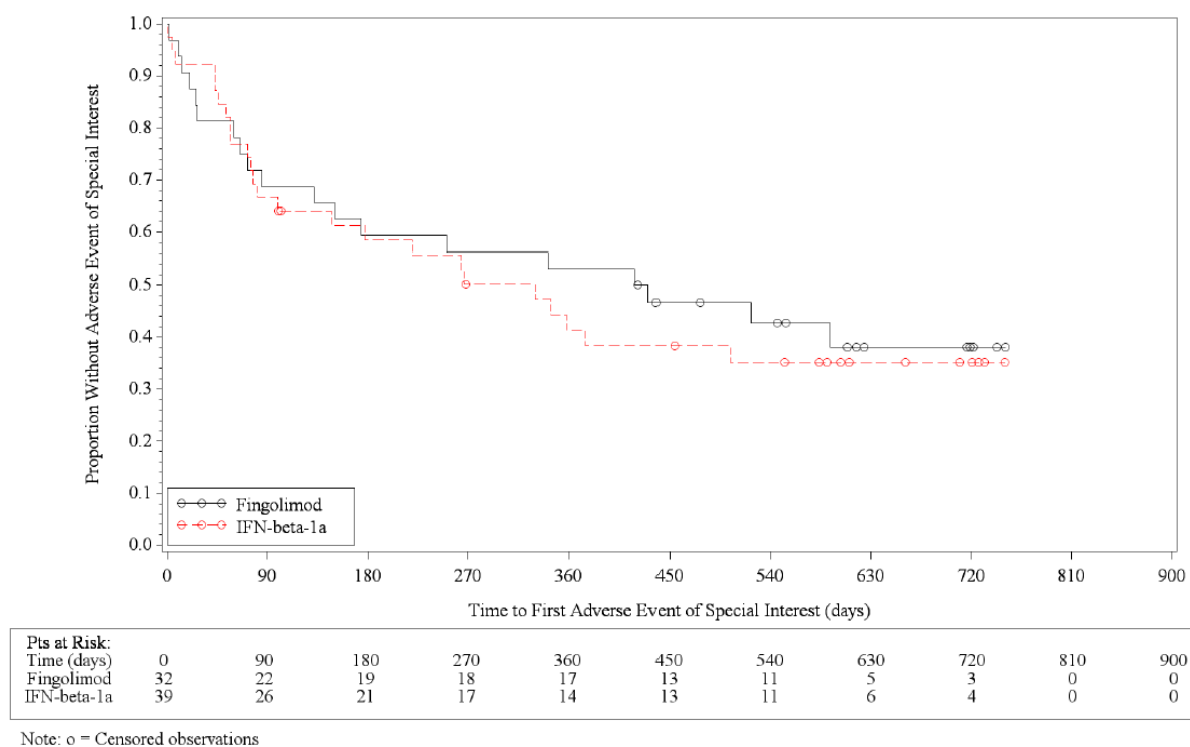


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

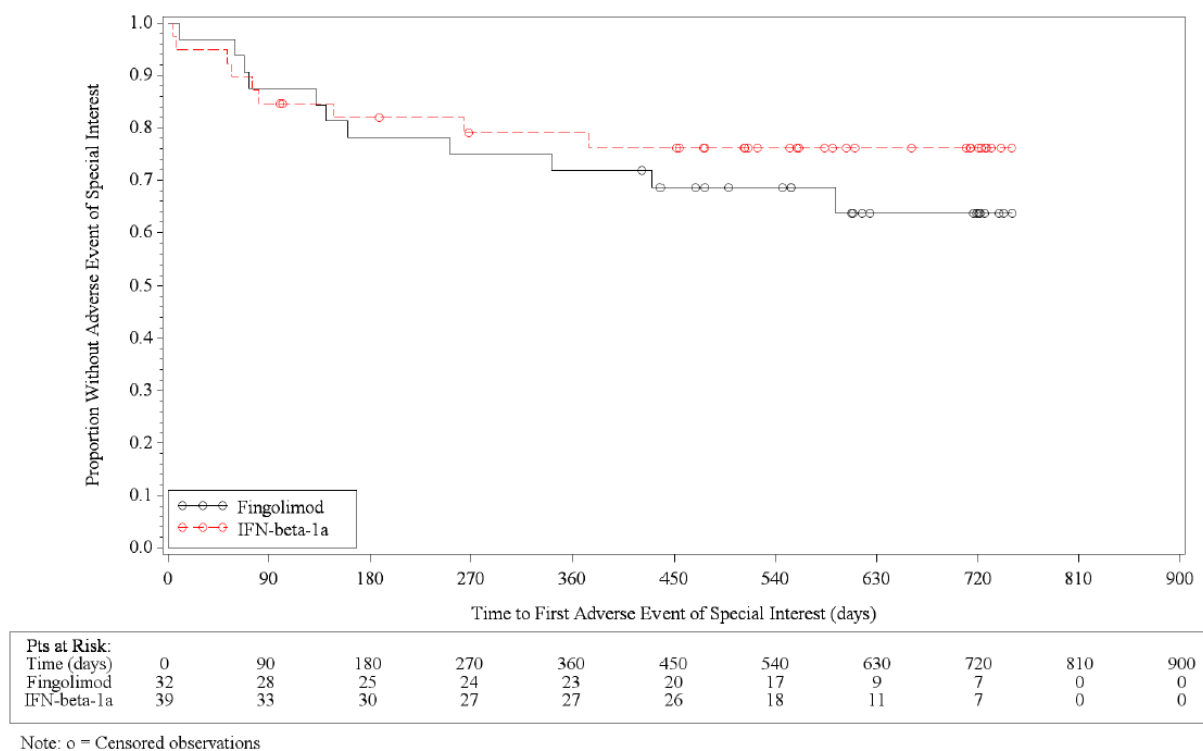


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen der oberen Atemwege (HLT)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

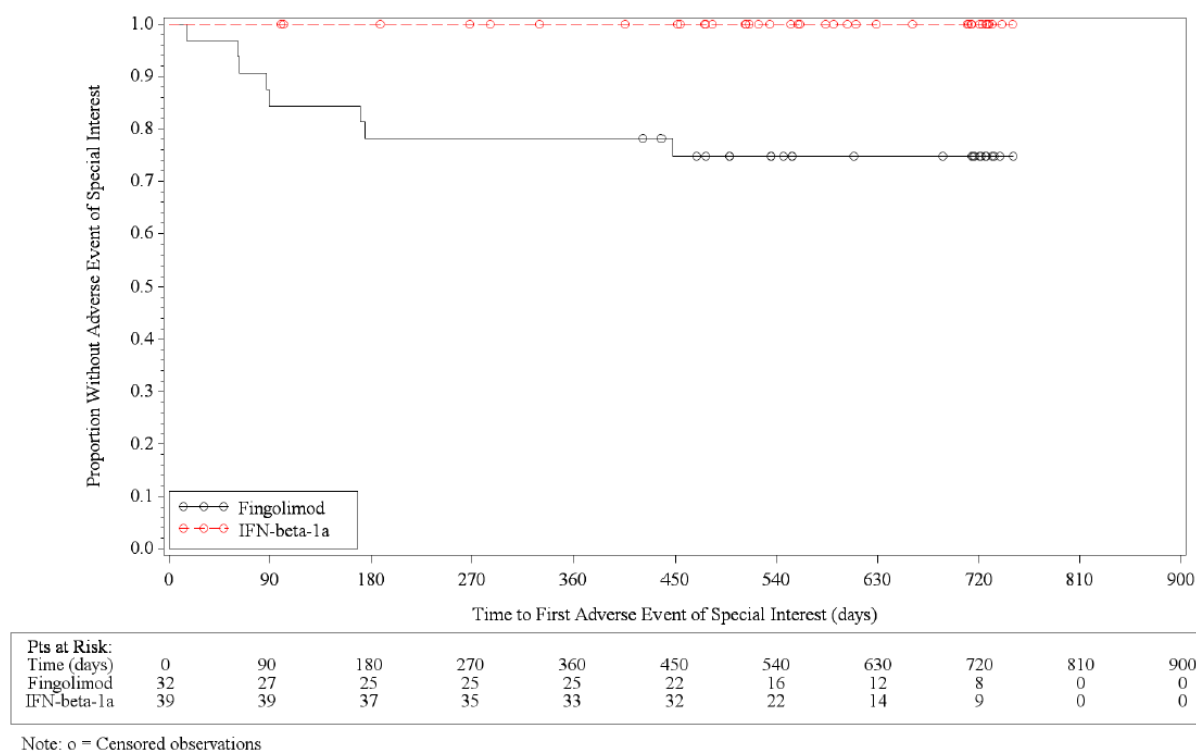


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

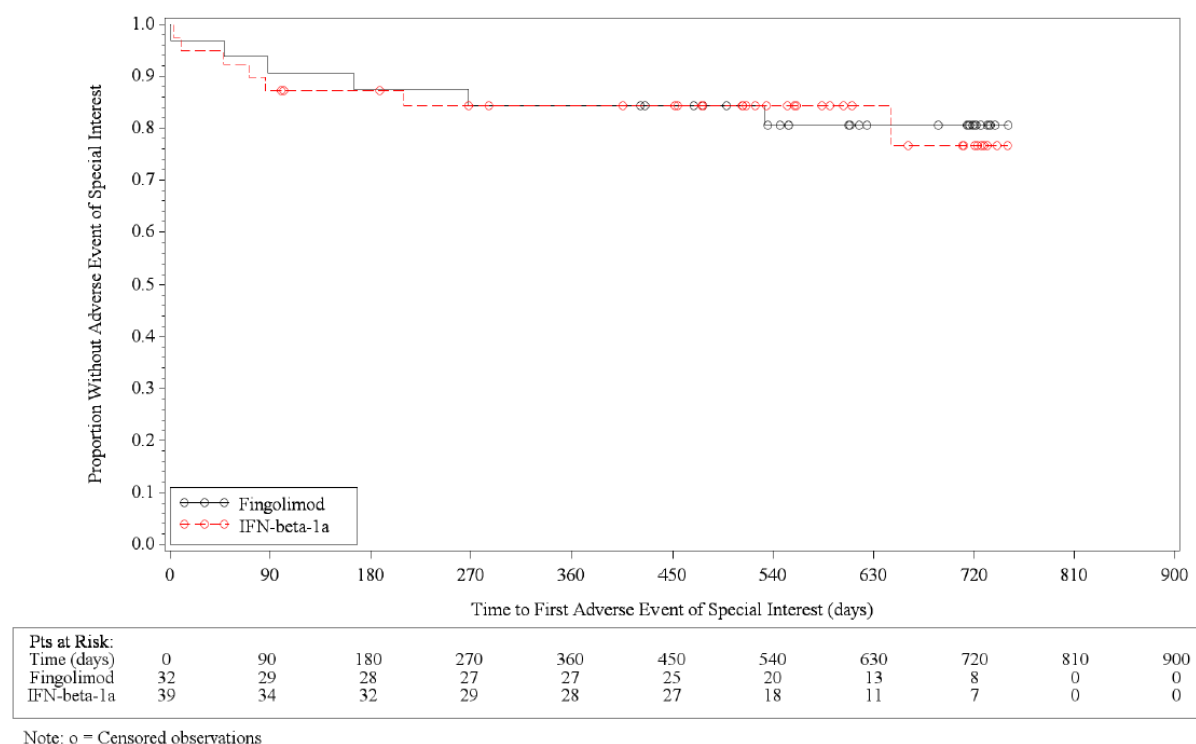


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Überempfindlichkeit (SMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

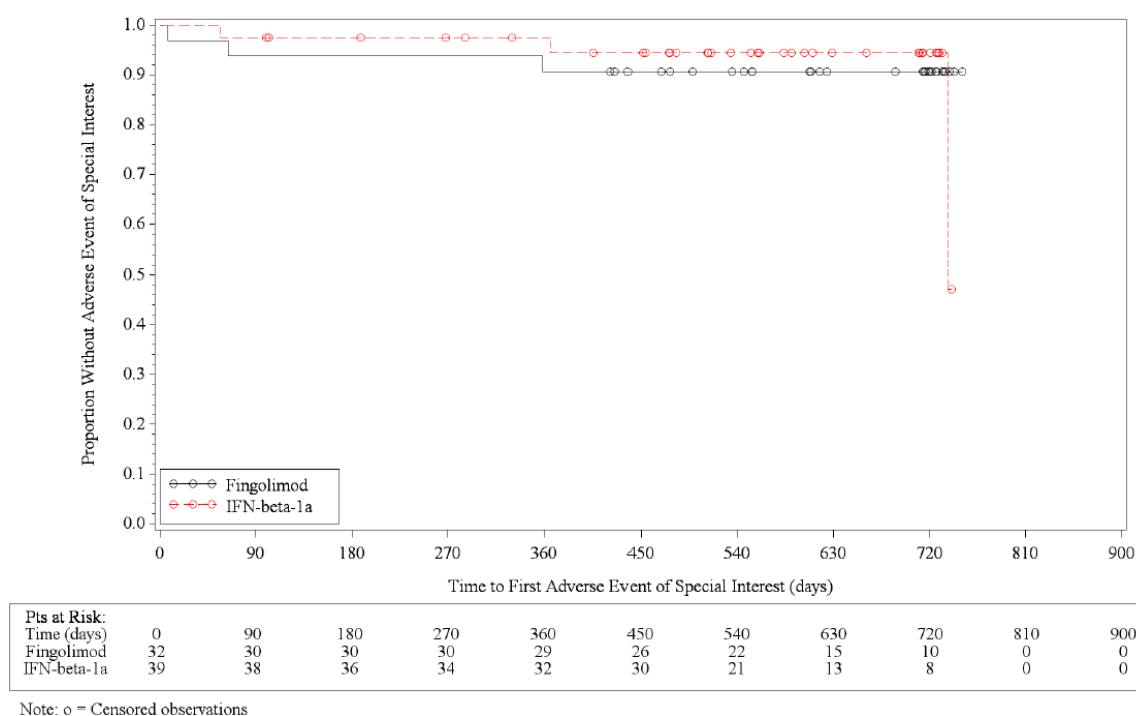


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Kardiovaskuläre Erkrankungen* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

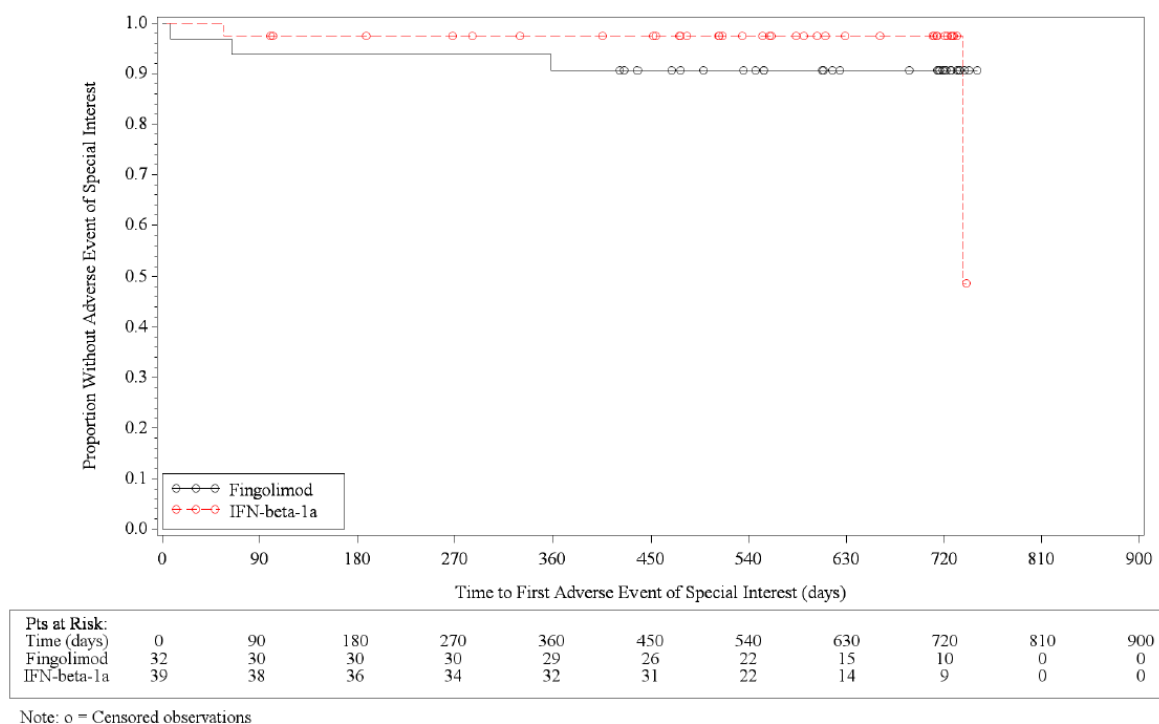


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

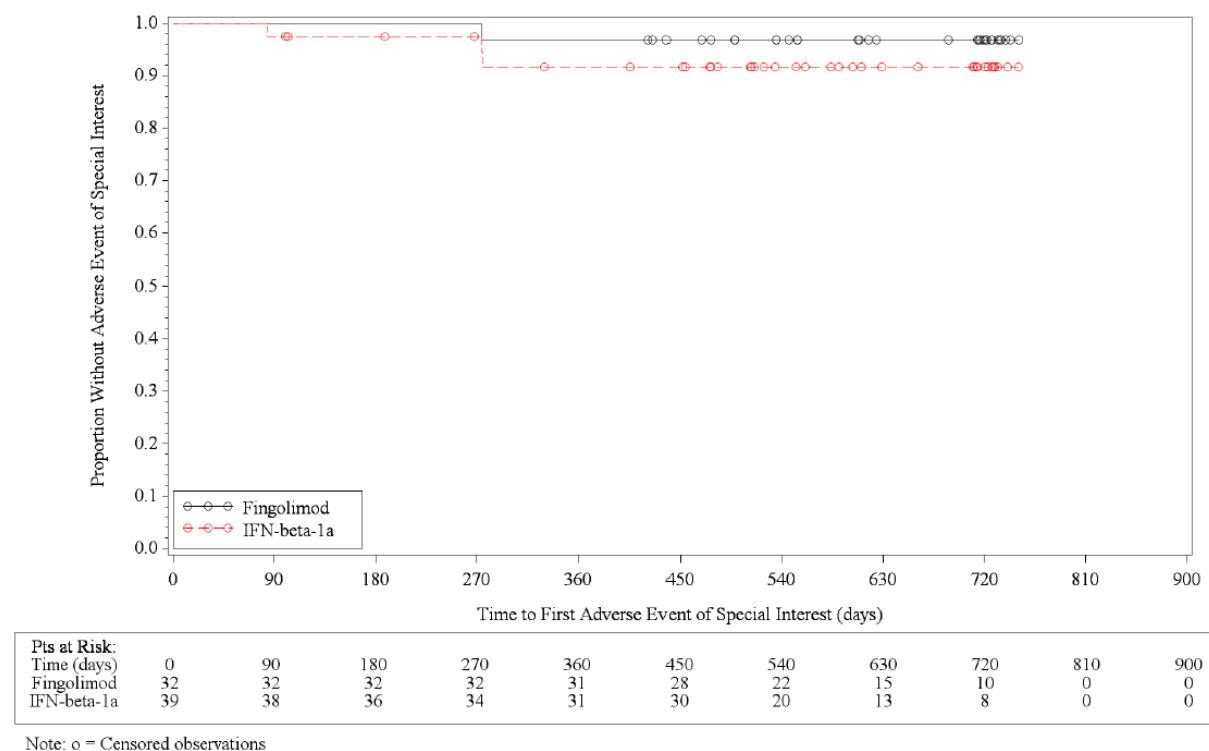


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Erhöhung der Lebertransaminase-Werte* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

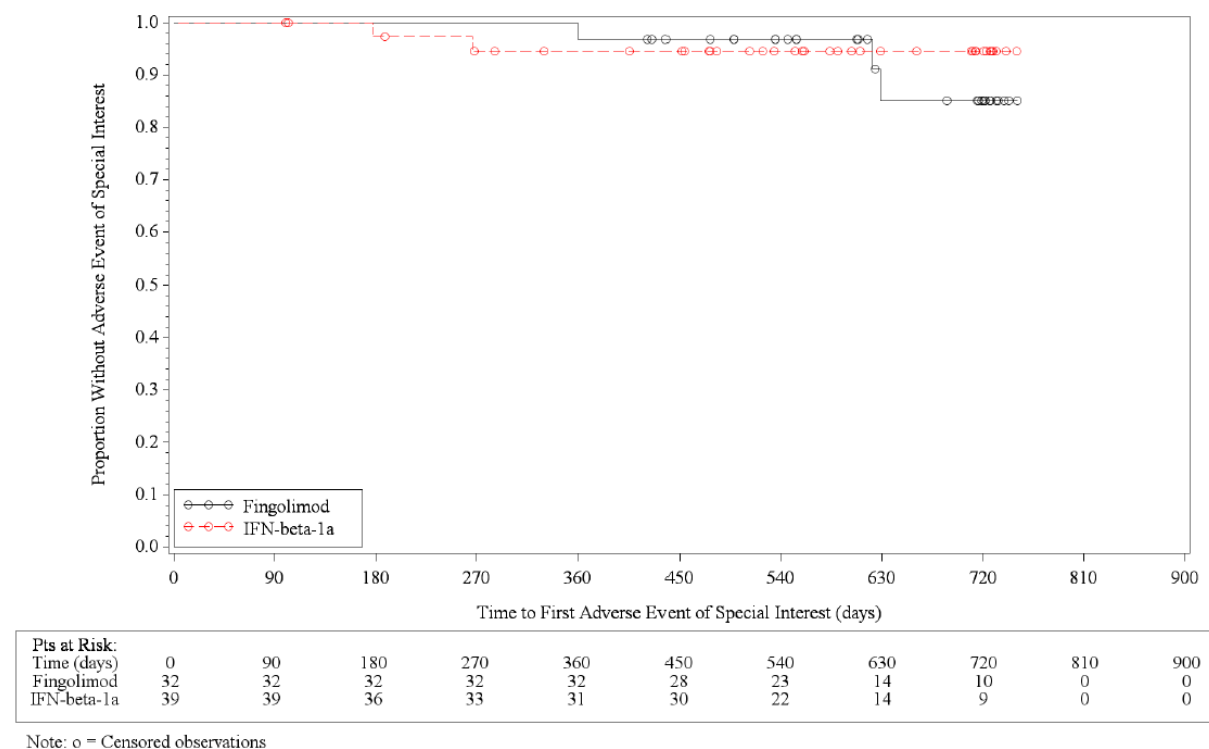


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Harnwegsinfektionen (HLT)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

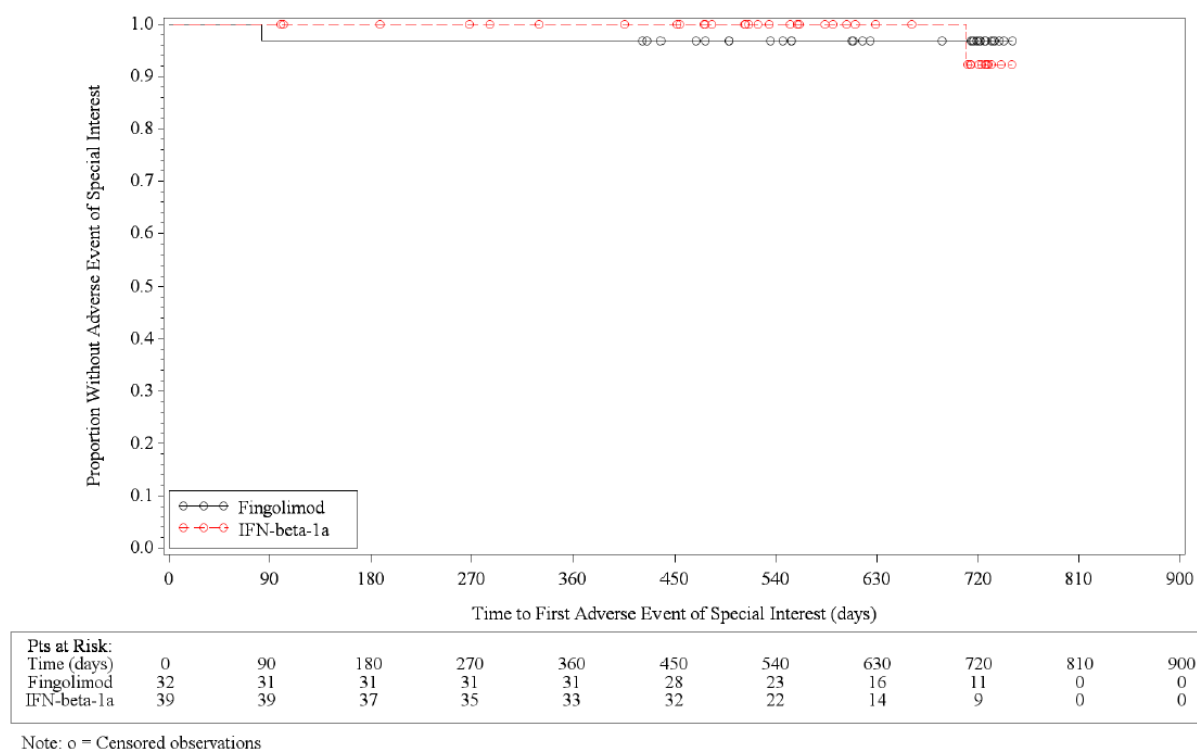


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

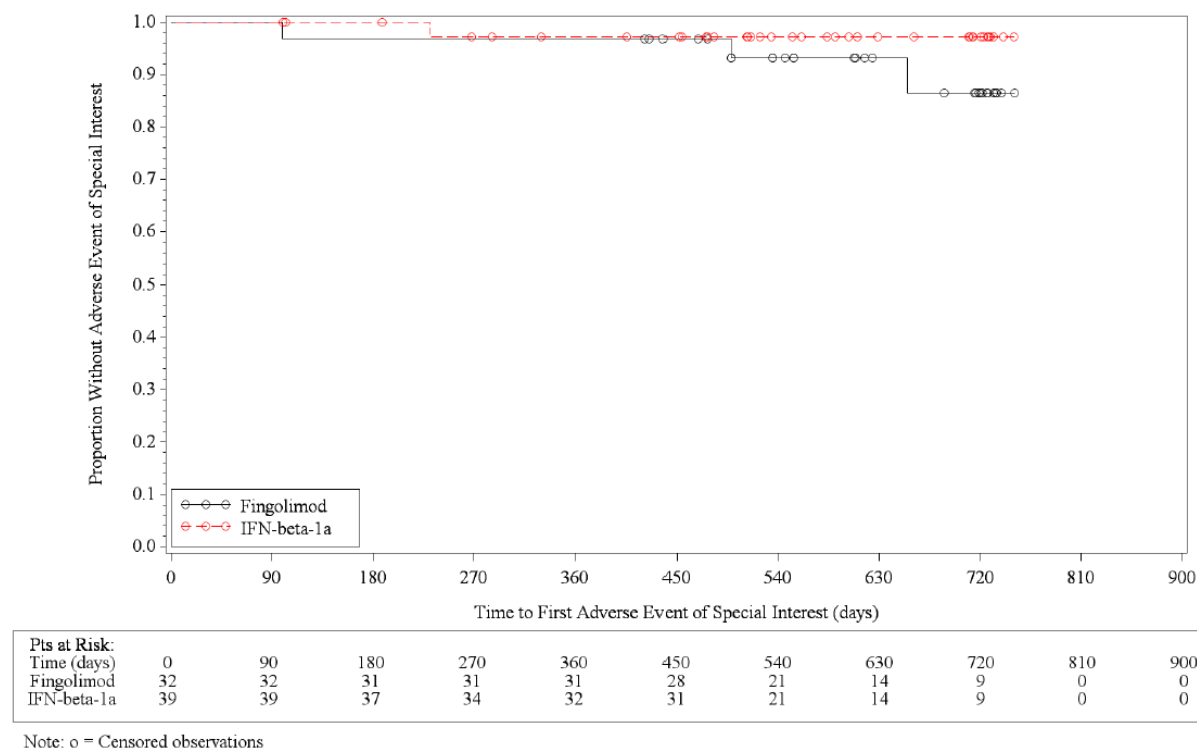


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Krampfanfälle (SMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

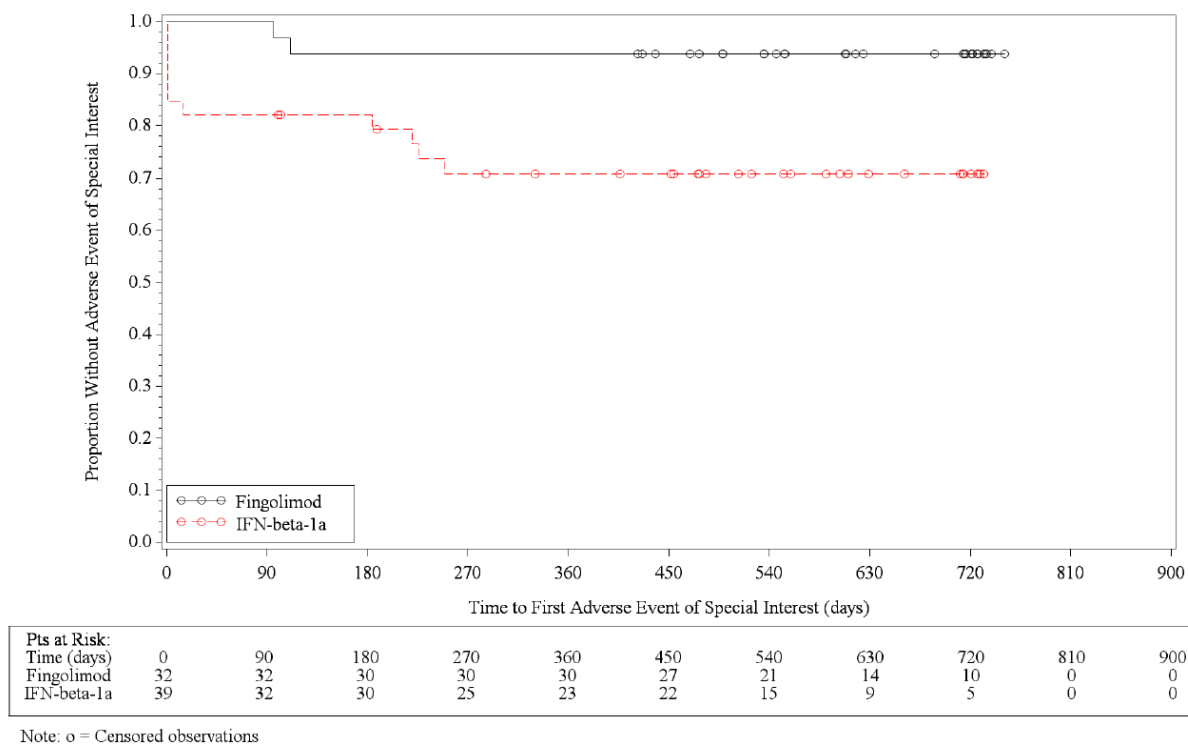


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Grippeartige Symptome* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

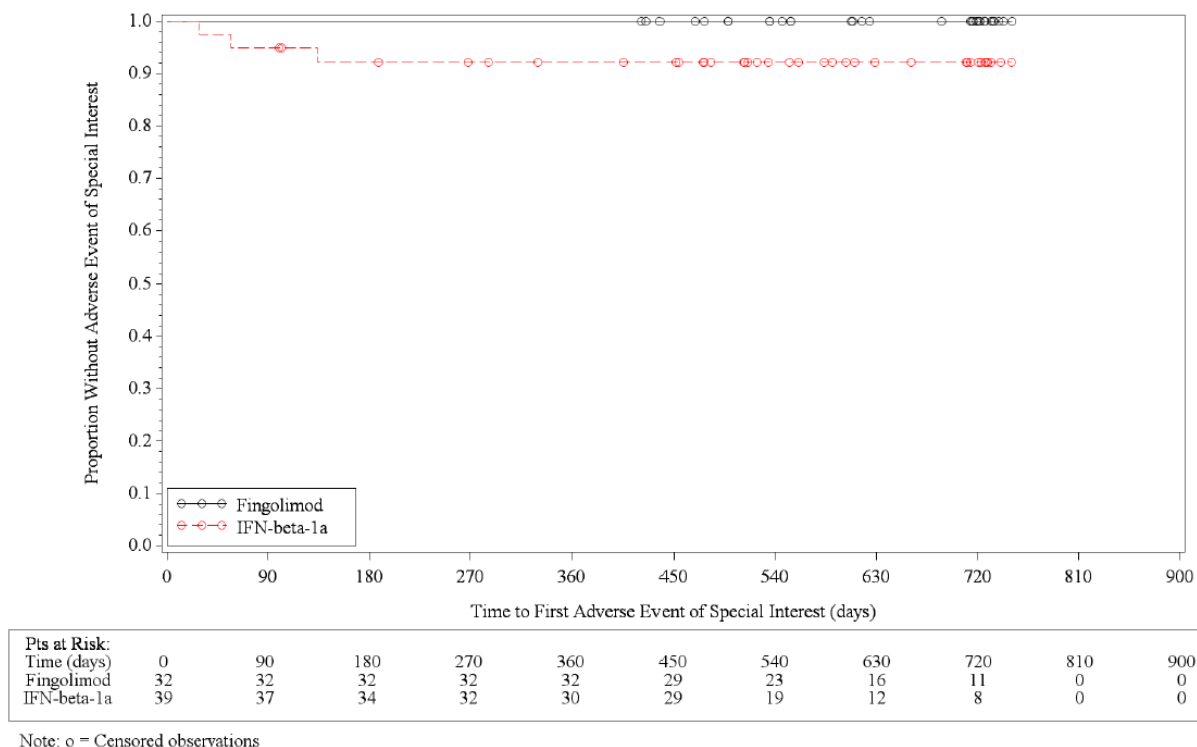


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Reaktionen an der Einstichstelle* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

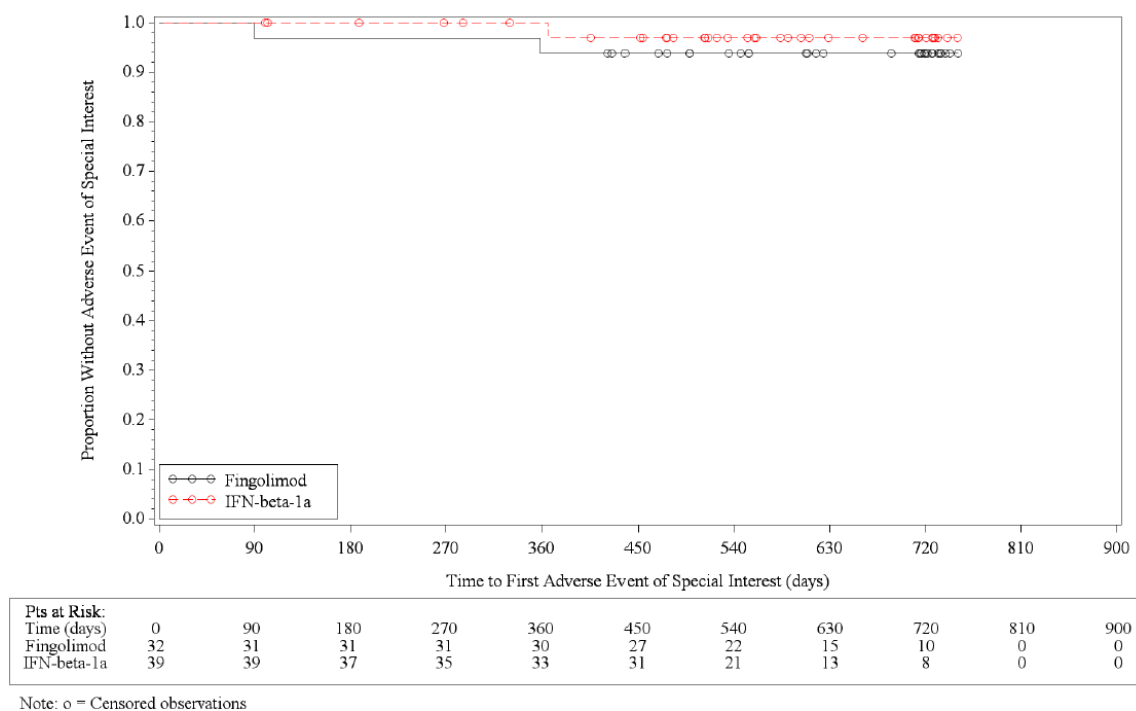


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Torsade de pointes* / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad) (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

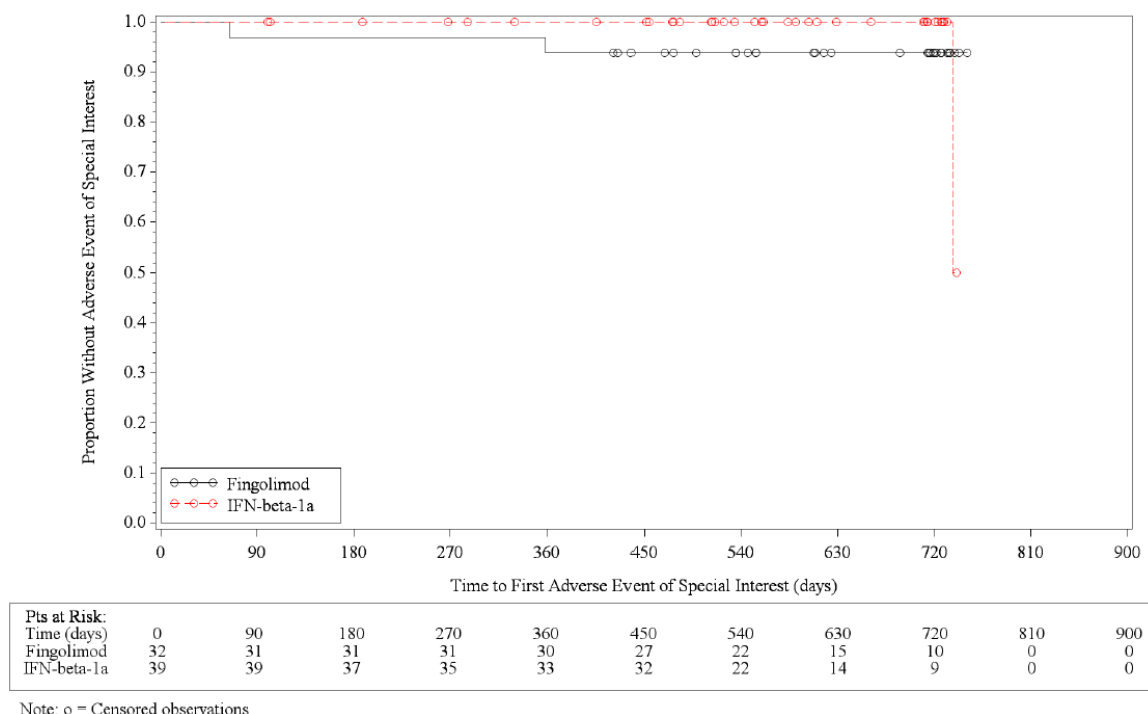


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Bradyarrhythmien und Bradykardien* (NMQ narrow) (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

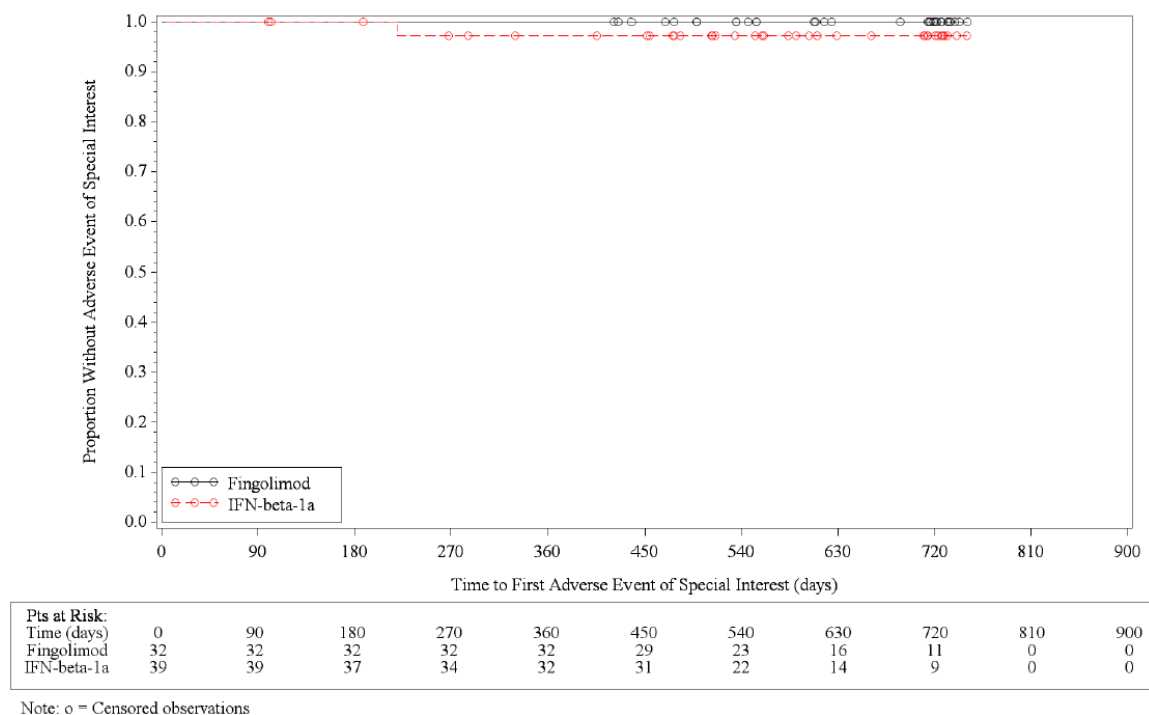


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

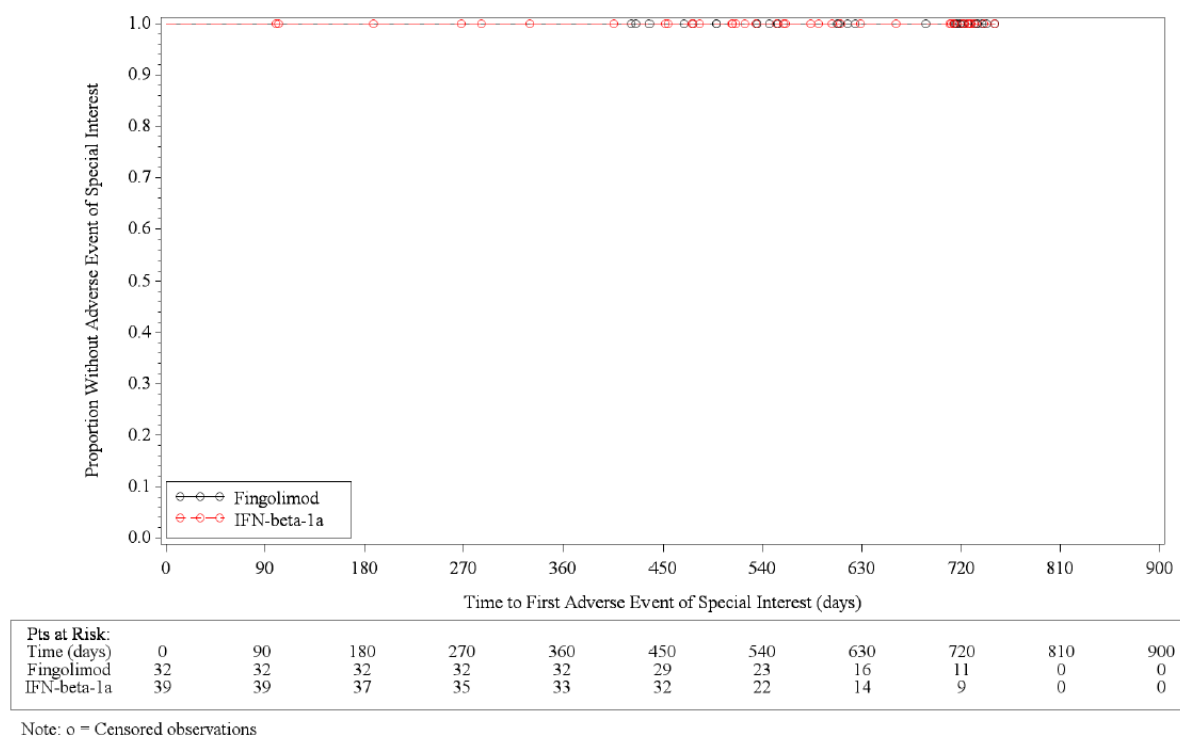


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Hypertonie (SMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

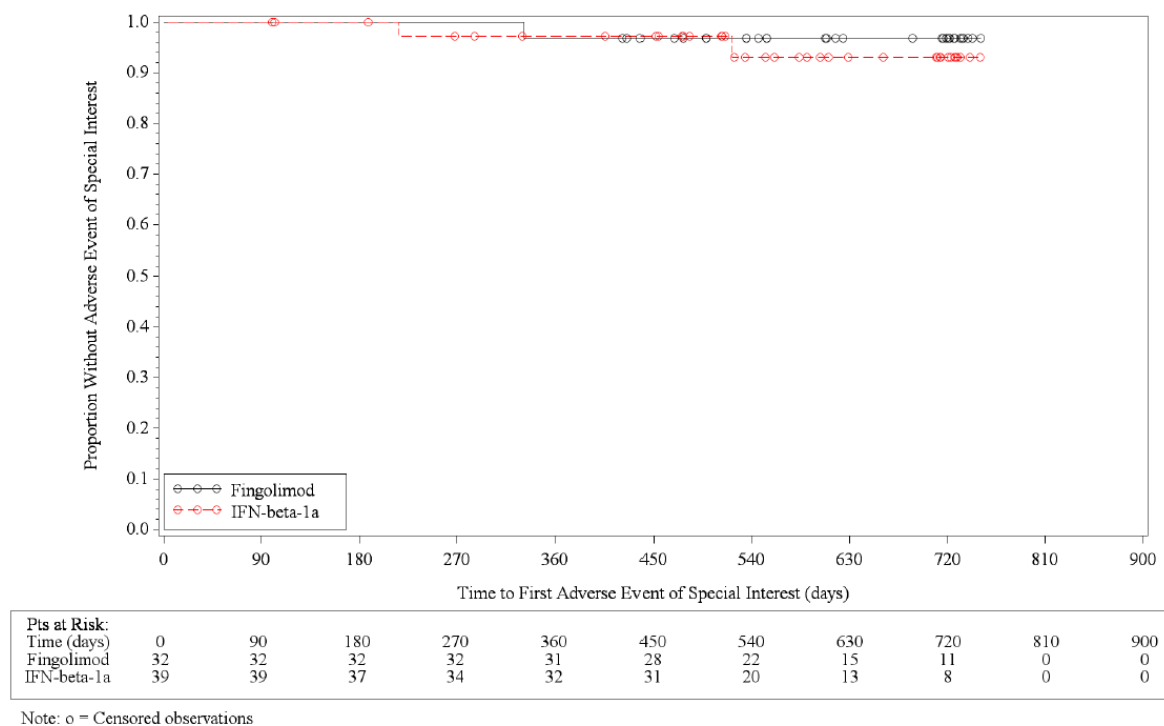


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

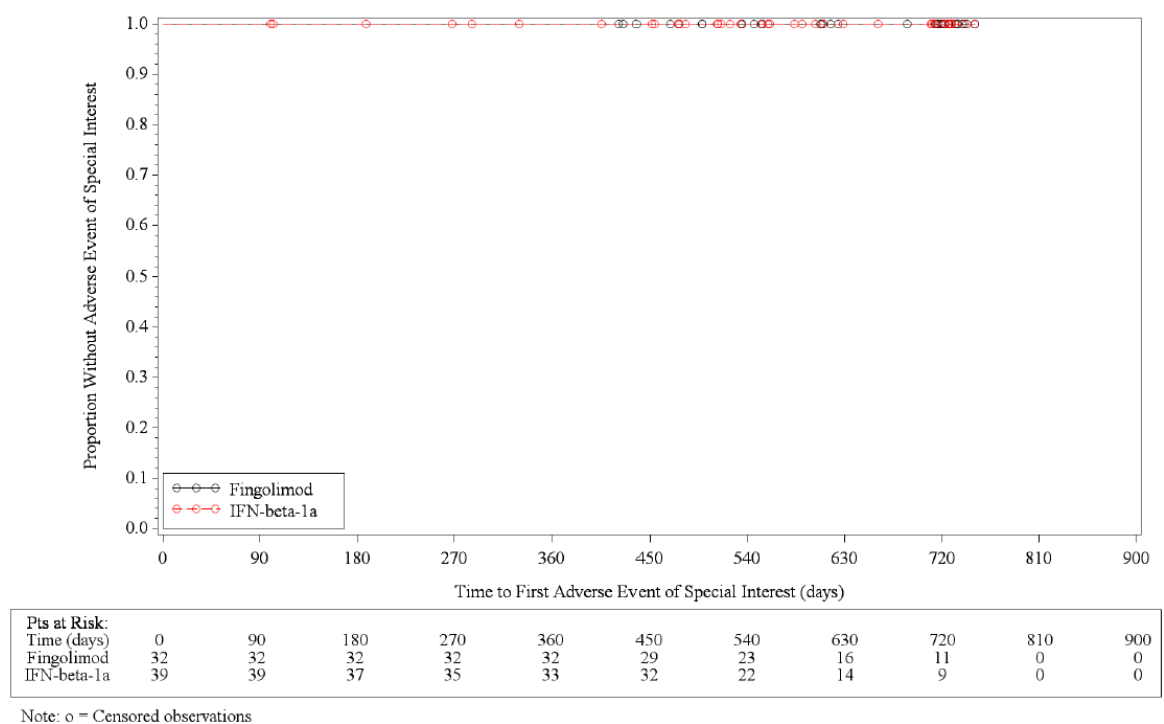


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

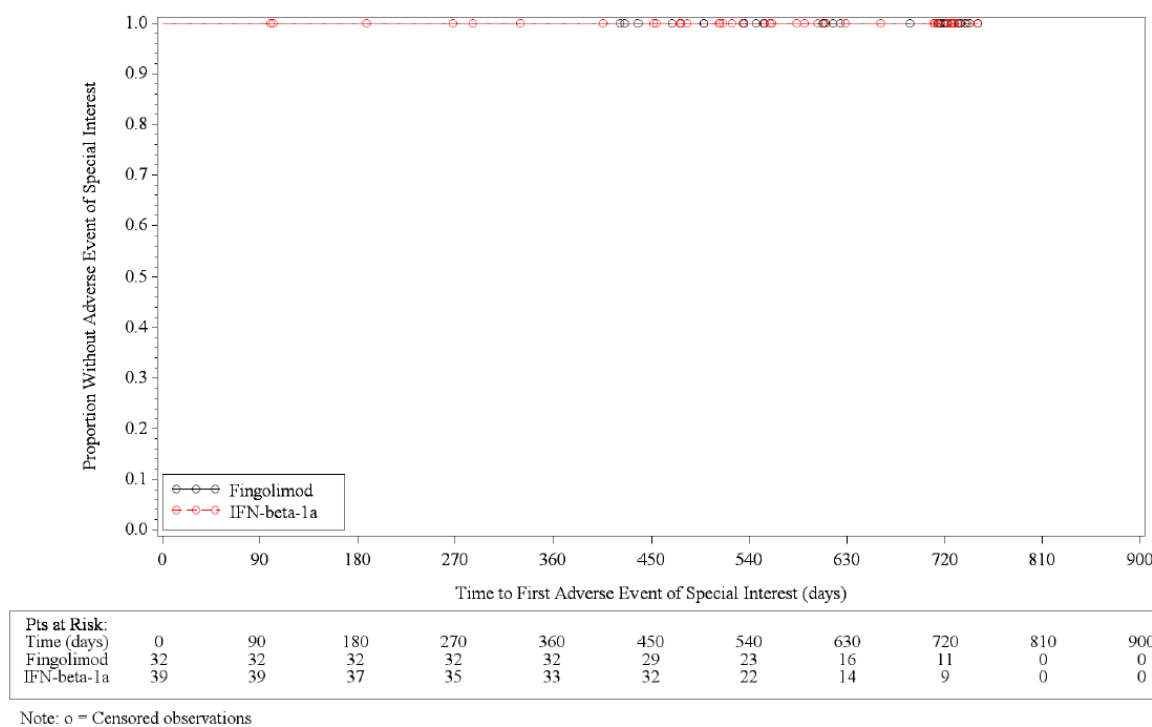


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

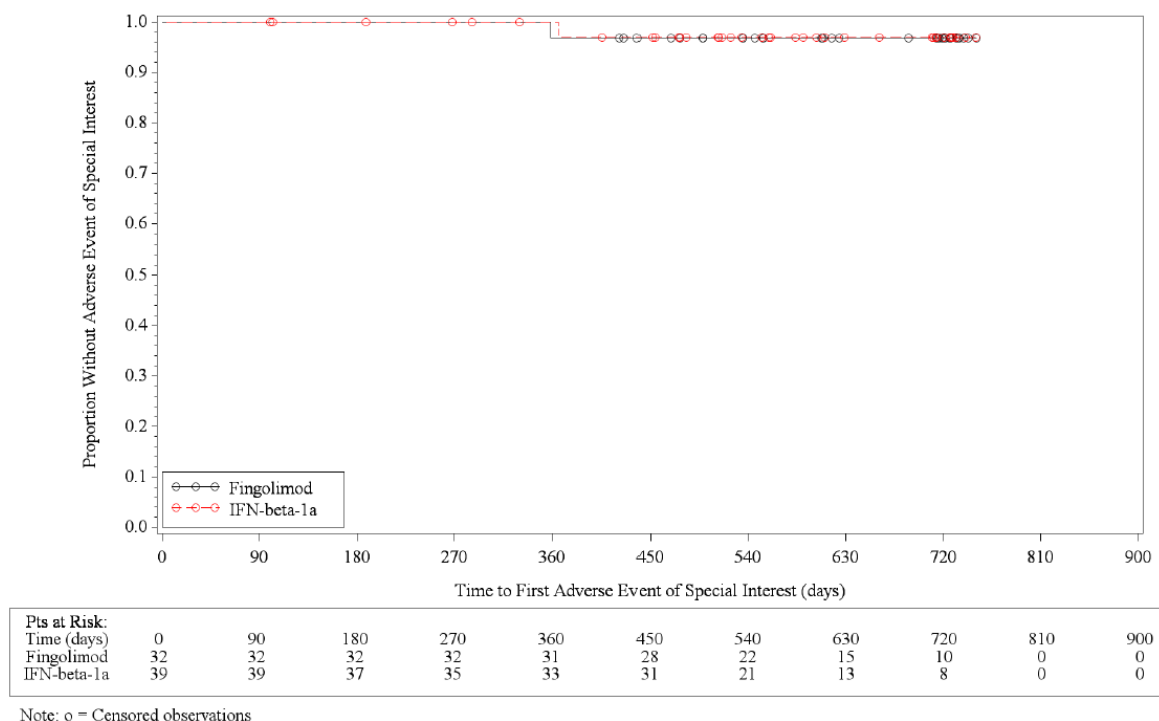


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

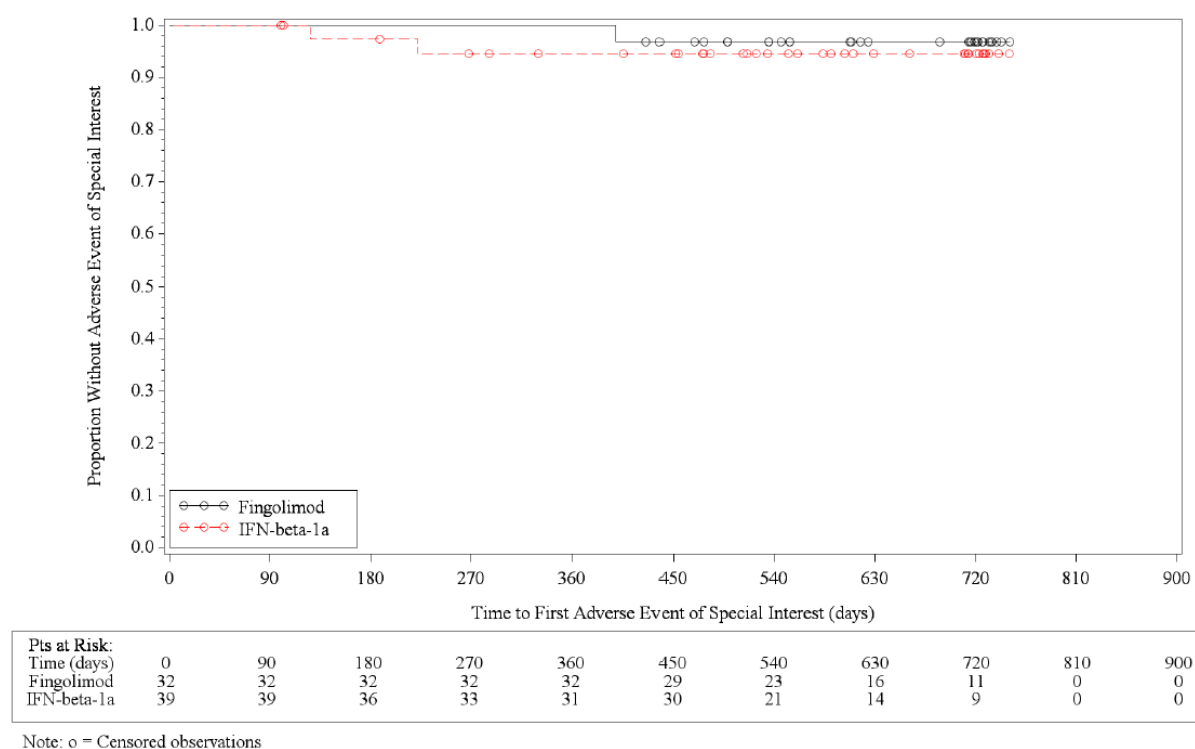


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *MS-Schub (CMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

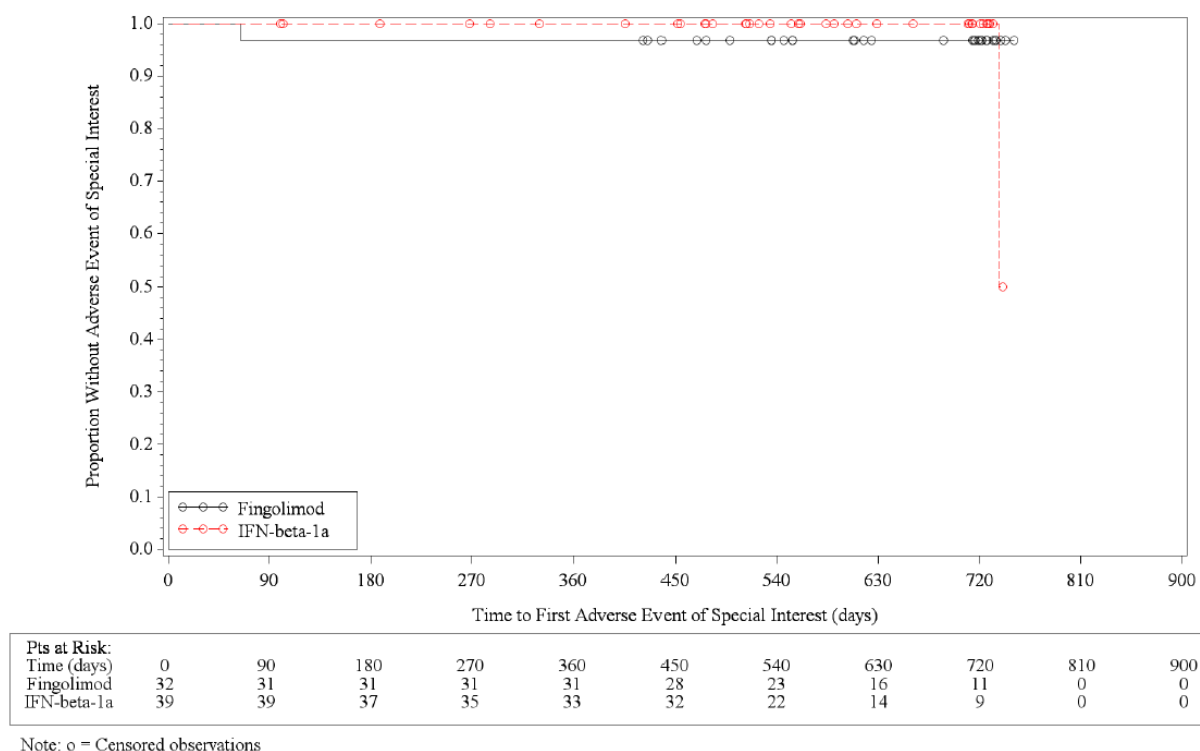


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *AV-Block (CMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

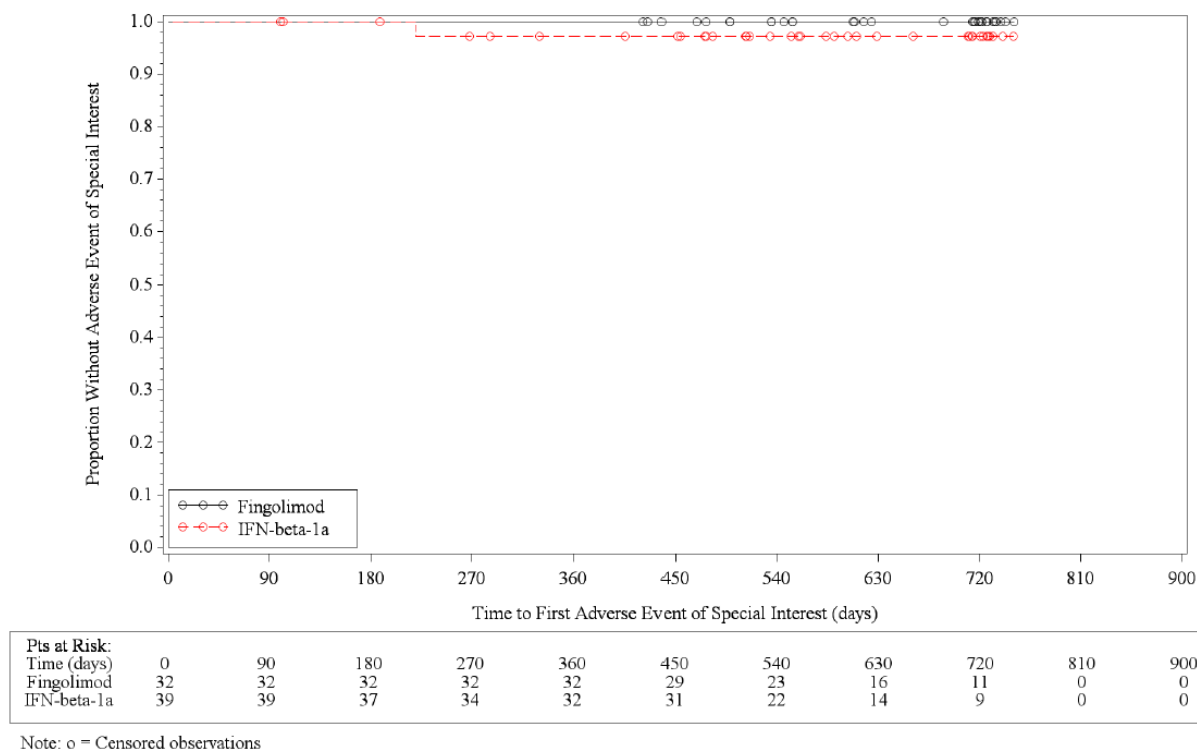


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *VZV-Infektionen (NMQ broad)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

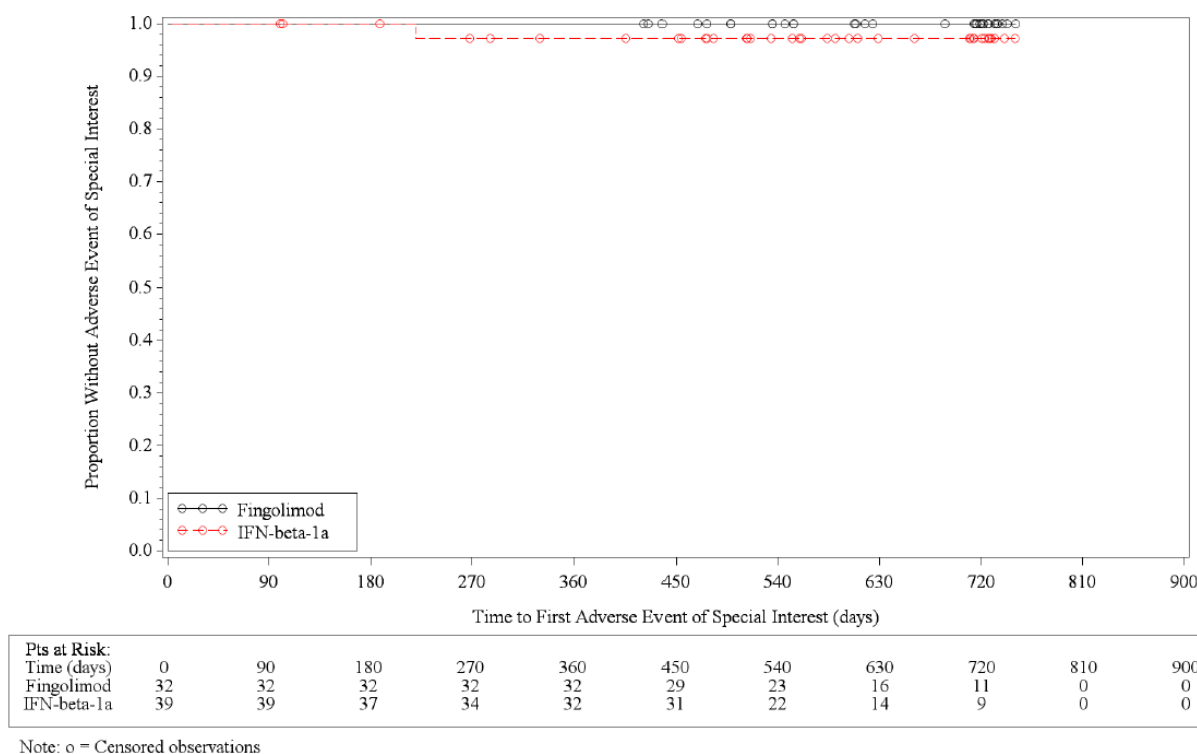


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *VZV-Infektionen (NMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

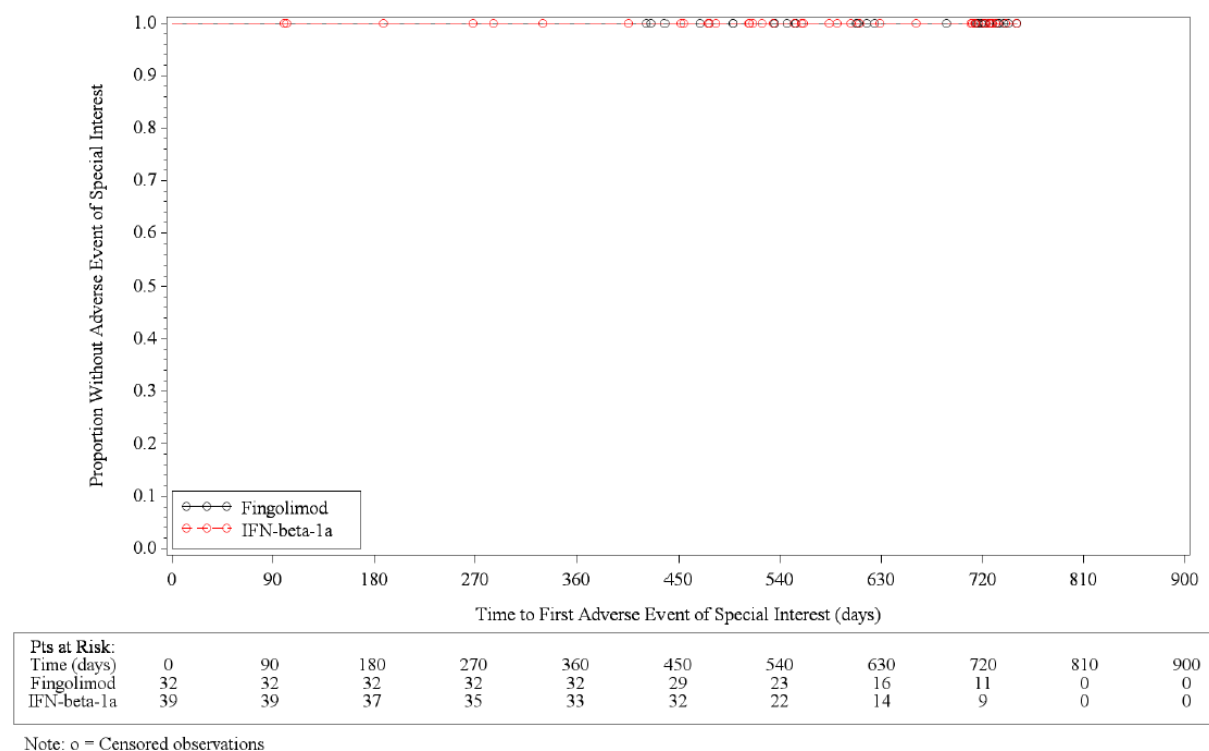


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Infektionen (Cellulitis; CMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

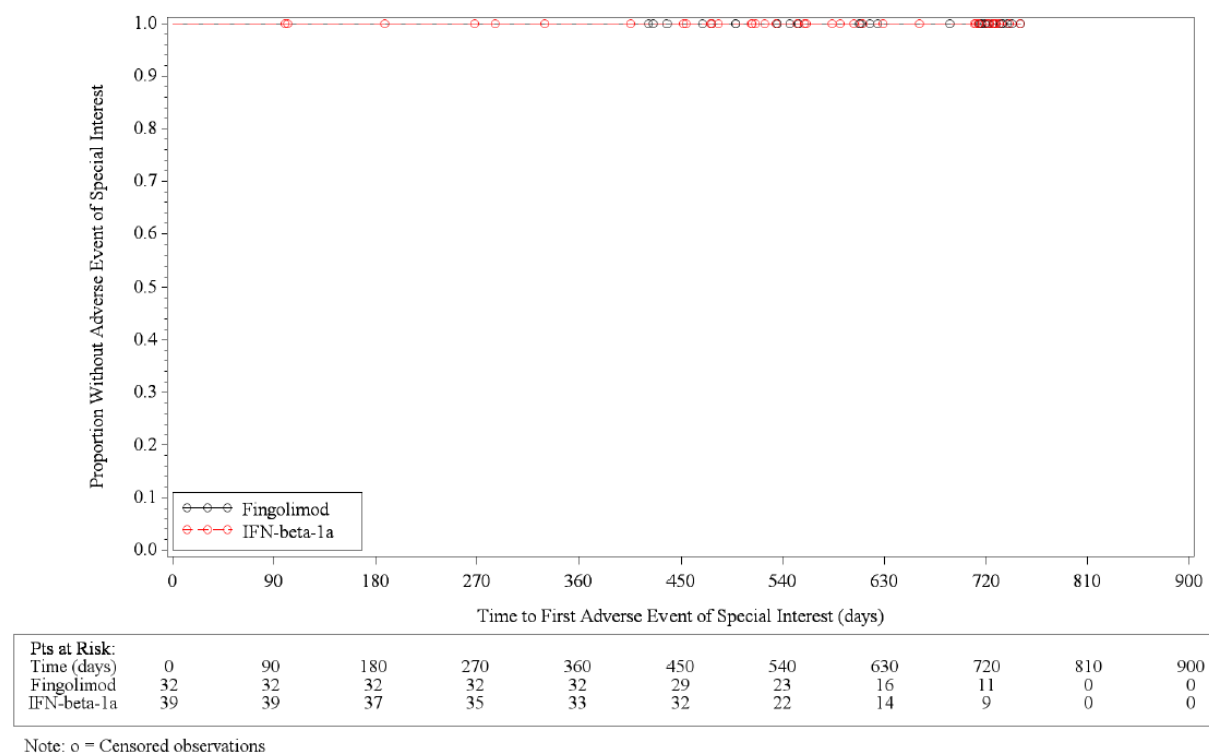


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Makulaödeme (NMQ narrow)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

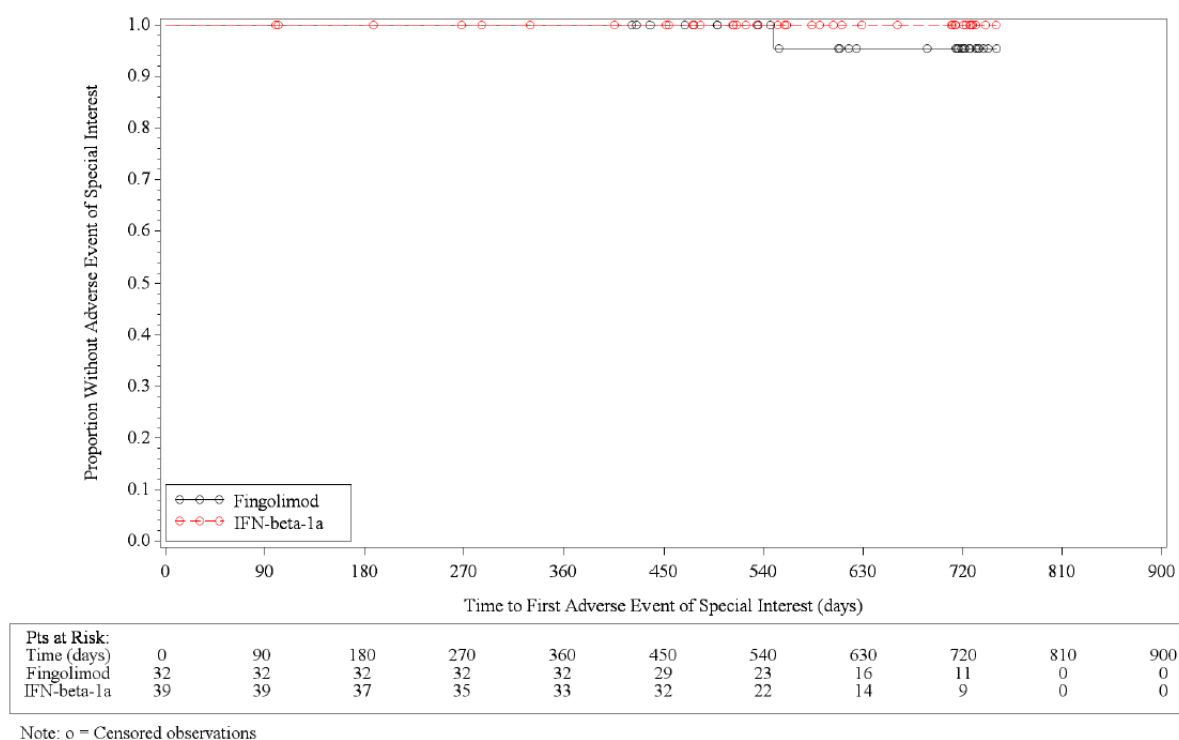


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schwangerschaft (PSUR; NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

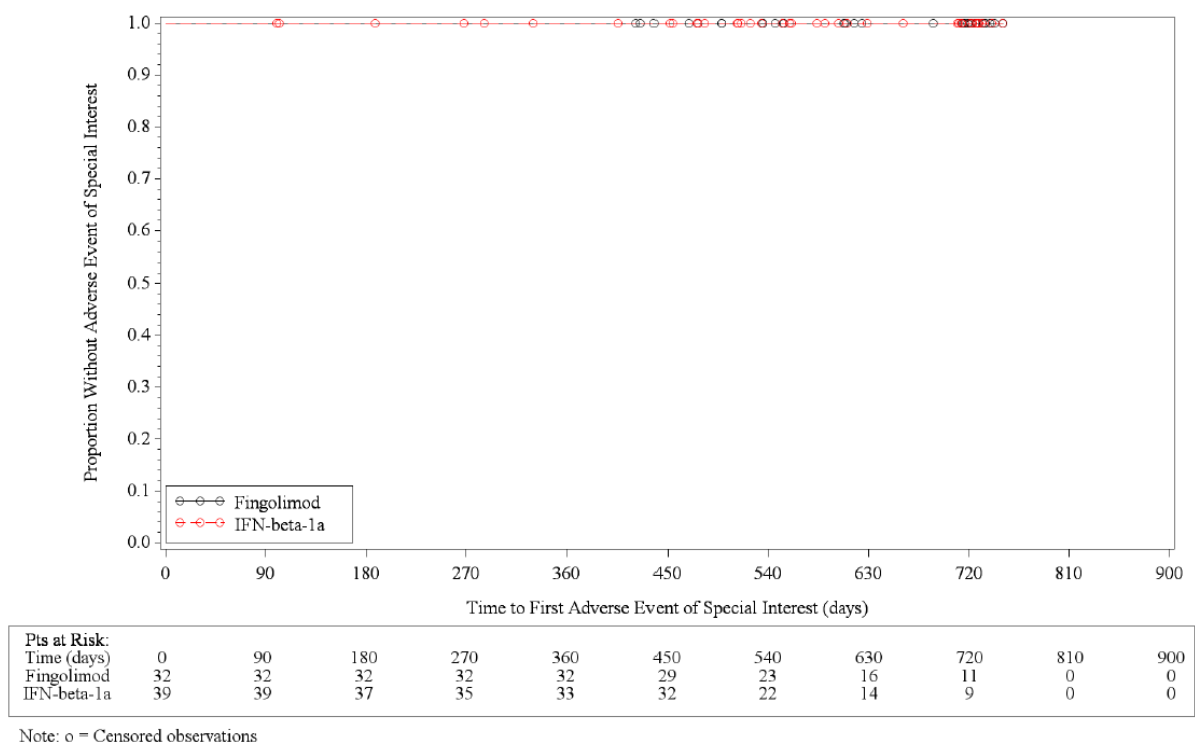


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

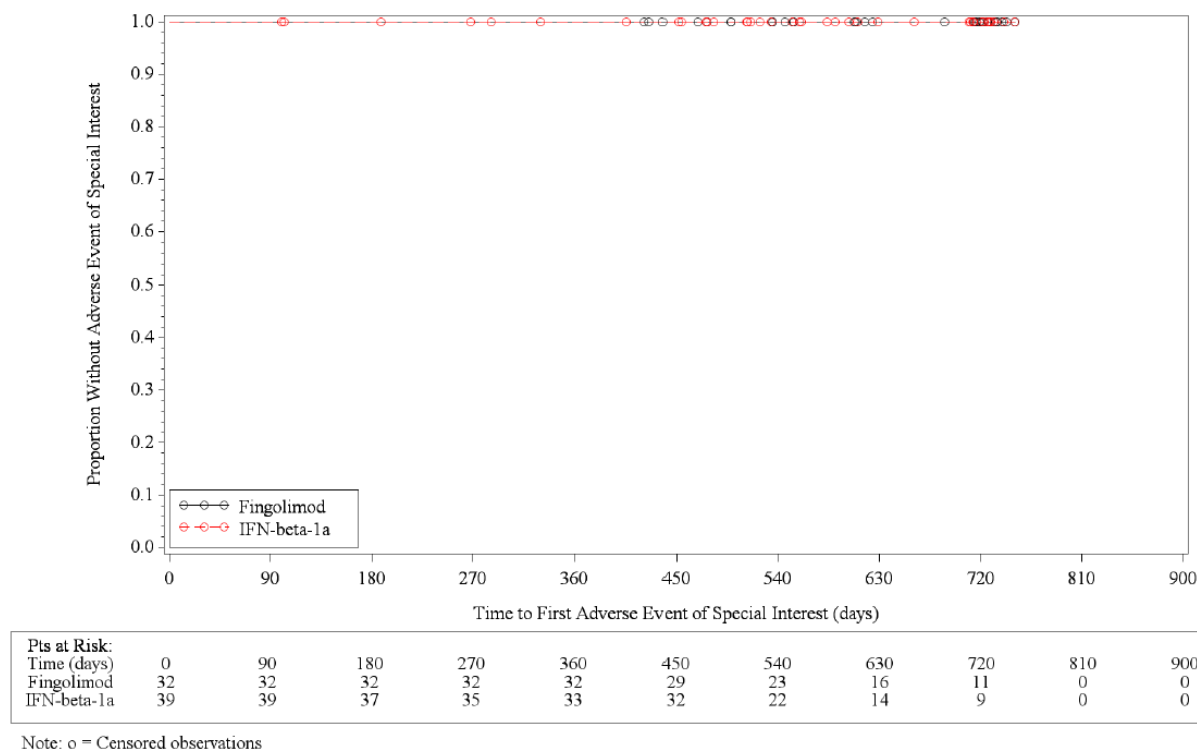


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Schlaganfälle, alle (NMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

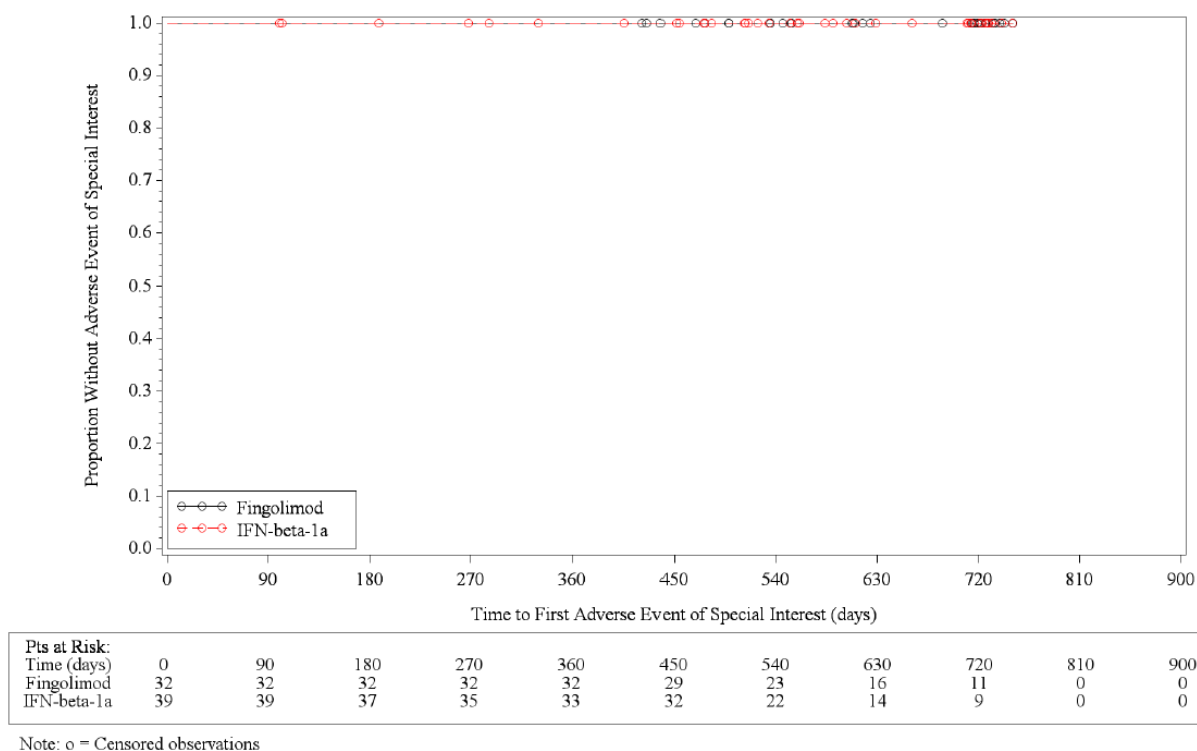


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Embolien und Thrombosen (SMQ)* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation D

Gemäß beider Auswertungen litten unter Fingolimod statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i. m. (Tabelle 4-49, Tabelle 4-51, Tabelle 4-50 und Tabelle 4-52).

Infektionen der oberen Atemwege sowie Lymphopenien und Leukopenien traten in der Auswertung der Gesamtpopulation unter Fingolimod statistisch signifikant häufiger auf (HR = 1,90 bzw. HR = 9,25). In der Auswertung der Subpopulation D waren Lymphopenien und Leukopenien unter Fingolimod statistisch signifikant häufiger (HR = 20,61) (Tabelle 4-49, Tabelle 4-51, Tabelle 4-50 und Tabelle 4-52).

Alle weiteren relevanten UE traten in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant verschieden häufig 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 **PARADIGMS**-Studie in die Nutzenbewertung einging, war zur quantitativen Zusammenfassung keine Meta-Analyse erforderlich.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **PARADIGMS**-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.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)*

Studie	Operationalisierung
PARADIGMS	Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (10, 11). Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtwert, Total summary score; Summenwert zur physischen Gesundheit, Physical health summary score; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit, Psychosocial summary score). Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID (Minimal important difference) von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben sowie eine MID von 4,5 für den Gesamtwert des Elternfragebogens (11). Dargestellt werden für den PedsQL die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen und der Summenwerte nach zwölf Monaten bzw. zum Studienende. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben (MID 4,4 bzw. 4,5).

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* 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
PARADIGMS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die **PARADIGMS**-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber (Patienten bzw. Eltern) 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 (Anteil fehlender Werte) liegt in der

Gesamtpopulation insgesamt unter 20 % (Auswertung zu Monat 12) bzw. sogar unter 10 % (Auswertung zu Studienende), der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 20 % (Nichtberücksichtigungsanteile wurde ermittelt auf Basis der Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorlagen; Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56).

In der Auswertung der Subpopulation D liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei den Patientenfragebögen insgesamt unter 20 % (Auswertung zu Monat 12) bzw. sogar unter 10 % (Auswertung zu Studienende), der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen liegt unter 20 %. Insgesamt liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei den Elternfragebögen zur Auswertung zu Monat 12 bei 21,1 %, der Unterschied zwischen den Gruppen bei 21,4 %. Zu Studienende liegen der Nichtberücksichtigungsanteil insgesamt sowie der Unterschied zwischen den Gruppen jeweils unter 20 % (Nichtberücksichtigungsanteile wurden ermittelt auf Basis der Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorlagen; Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-55: Rücklaufquoten PedsQL (vom Patienten berichtet) – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Gesamt (N = 214)
PedsQL – Rücklaufquote^a, vom Patienten berichtet			
Studienbeginn			
Rückläufer, n (%)	99 (92,5)	102 (95,3)	201 (93,9)
Monat 12			
Rückläufer, n (%)	98 (91,6)	87 (81,3)	185 (86,4)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	91 (85,0)	82 (76,6)	173 (80,8)
Studienende			
Rückläufer, n (%)	106 (99,1)	100 (93,5)	206 (96,3)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	99 (92,5)	95 (88,8)	194 (90,7)
N: Patienten gesamt; n: Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.			
a: Die Rücklaufquote basiert auf den Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten zum Total Scale Score vorlagen.			
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 7.1 (19).			

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten PedsQL (von den Eltern berichtet) – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Gesamt (N = 214)
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	
PedsQL – Rücklaufquote ^a , von den Eltern berichtet			
Studienbeginn			
Rückläufer, n (%)	102 (95,3)	105 (98,1)	207 (96,7)
Monat 12			
Rückläufer, n (%)	98 (91,6)	80 (74,8)	178 (83,2)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	94 (87,9)	80 (74,8)	174 (81,3)
Studienende			
Rückläufer, n (%)	102 (95,3)	93 (86,9)	195 (91,1)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	98 (91,6)	93 (86,9)	191 (89,3)
N: Patienten gesamt; n: Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory. a: Die Rücklaufquote basiert auf den Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten des Elternfragebogens zum Total Scale Score vorlagen. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 7.2 (19).			

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten PedsQL (vom Patienten berichtet) – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Gesamt (N = 71)
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	
PedsQL – Rücklaufquote ^a , vom Patienten berichtet			
Studienbeginn			
Rückläufer, n (%)	32 (100,0)	38 (97,4)	70 (98,6)
Monat 12			
Rückläufer, n (%)	30 (93,8)	30 (76,9)	60 (84,5)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	30 (93,8)	29 (74,4)	59 (83,1)
Studienende			
Rückläufer, n (%)	32 (100,0)	36 (92,3)	68 (95,8)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	32 (100,0)	35 (89,7)	67 (94,4)
N: Patienten gesamt; n: Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory. a: Die Rücklaufquote basiert auf den Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten zum Total-Scale-Score vorlagen. Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 7.1 (20).			

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten PedsQL (von den Eltern berichtet) – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Gesamt (N = 71)
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	
PedsQL – Rücklaufquote ^a , von den Eltern berichtet			
Studienbeginn			
Rückläufer, n (%)	32 (100,0)	37 (94,9)	69 (97,2)
Monat 12			
Rückläufer, n (%)	29 (90,6)	27 (69,2)	56 (78,9)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	29 (90,6)	27 (69,2)	56 (78,9)
Studienende			
Rückläufer, n (%)	30 (93,8)	32 (82,1)	62 (87,3)
Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorliegen, n (%)	30 (93,8)	32 (82,1)	62 (87,3)
N: Patienten gesamt; n: Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory. a: Die Rücklaufquote basiert auf den Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Daten des Elternfragebogens zum Total Scale Score vorlagen. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 7.2 (20).			

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Veränderung seit Studienbeginn)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von Patienten berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – vom Patienten berichtet: Total Score				
Studienende				
N'	98	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	78,21 (15,117)	80,21 (12,917)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	5,13 (2,226)	-0,49 (2,344)	5,61 [2,19; 9,04]	0,001
Monat 12				
N'	94	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	78,15 (15,293)	80,14 (13,043)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	2,76 (1,911)	-0,98 (2,008)	3,74 [0,77; 6,71]	0,014
PedsQL – vom Patienten berichtet: Physical Health Summary Score				
Studienende				
N'	98	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,84 (17,964)	82,83 (16,128)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	4,33 (2,756)	-2,18 (2,901)	6,52 [2,28; 10,75]	0,003
Monat 12				
N'	94	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,92 (18,167)	82,59 (16,195)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,75 (2,414)	-1,68 (2,537)	5,44 [1,70; 9,18]	0,005
PedsQL – vom Patienten berichtet: Psychosocial Health Summary Score				
Studienende				
N'	98	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	76,80 (15,246)	78,81 (12,822)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	5,62 (2,228)	0,49 (2,348)	5,13 [1,70; 8,56]	0,004
Monat 12				
N'	94	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	76,67 (15,275)	78,84 (12,958)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	2,27 (2,003)	-0,55 (2,106)	2,81 [-0,30; 5,93]	0,076

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – vom Patienten berichtet: Emotional Functioning				
Studienende				
N'	98	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	71,22 (20,422)	75,63 (18,683)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	6,78 (3,041)	1,19 (3,209)	5,59 [0,88; 10,30]	0,020
Monat 12				
N'	94	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	70,85 (20,408)	75,48 (18,854)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,02 (2,800)	-1,12 (2,949)	4,14 [-0,24; 8,51]	0,064
PedsQL – vom Patienten berichtet: Social Functioning				
Studienende				
N'	98	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	90,56 (12,033)	89,84 (12,830)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,05 (2,183)	-1,70 (2,308)	2,75 [-0,60; 6,10]	0,107
Monat 12				
N'	94	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	90,48 (12,183)	89,62 (12,880)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-1,22 (2,204)	-1,34 (2,327)	0,12 [-3,29; 3,53]	0,944
PedsQL – vom Patienten berichtet: School Functioning				
Studienende				
N'	98	95		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	68,62 (20,781)	70,95 (16,215)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	8,94 (3,121)	2,30 (3,295)	6,64 [1,83; 11,45]	0,007
Monat 12				
N'	94	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	68,67 (20,637)	71,40 (16,073)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	4,73 (2,784)	0,69 (2,933)	4,04 [-0,29; 8,37]	0,067
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>].				
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 8.1 (19).				

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – von den Eltern berichtet: Total Score				
Studienende				
N'	97	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	75,68 (16,927)	78,45 (15,689)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,15 (2,359)	-2,56 (2,466)	3,71 [0,07; 7,35]	0,046
Monat 12				
N'	96	91		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	75,63 (17,009)	78,98 (15,399)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,25 (2,339)	0,99 (2,437)	2,26 [-1,37; 5,89]	0,221
PedsQL – von den Eltern berichtet: Physical Health Summary Score				
Studienende				
N'	97	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	78,64 (21,236)	81,18 (19,161)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-1,53 (2,922)	-6,59 (3,059)	5,06 [0,55; 9,56]	0,028
Monat 12				
N'	96	91		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	78,52 (21,312)	81,38 (19,181)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,22 (3,141)	-2,79 (3,280)	4,01 [-0,85; 8,88]	0,105
PedsQL – von den Eltern berichtet: Psychosocial Health Summary Score				
Studienende				
N'	97	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	74,11 (16,843)	76,96 (15,456)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	2,27 (2,473)	-0,53 (2,587)	2,79 [-1,03; 6,62]	0,152
Monat 12				
N'	96	91		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	74,10 (16,931)	77,66 (14,858)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	4,00 (2,328)	2,86 (2,427)	1,14 [-2,48; 4,76]	0,535

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – von den Eltern berichtet: Emotional Functioning				
Studienende				
N'	97	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	68,97 (20,828)	72,80 (19,371)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,27 (3,319)	-1,59 (3,478)	2,86 [-2,29; 8,02]	0,274
Monat 12				
N'	96	91		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	68,96 (20,937)	73,41 (19,118)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	4,47 (2,944)	4,89 (3,078)	-0,42 [-5,02; 4,18]	0,856
PedsQL – von den Eltern berichtet: Social Functioning				
Studienende				
N'	97	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	86,44 (17,751)	87,11 (15,602)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,23 (2,827)	-1,66 (2,968)	2,89 [-1,45; 7,23]	0,191
Monat 12				
N'	96	90		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	86,41 (17,840)	87,69 (15,023)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,98 (2,799)	-1,24 (2,931)	3,22 [-1,10; 7,54]	0,143
PedsQL – von den Eltern berichtet: School Functioning				
Studienende				
N'	97	93		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	66,91 (20,947)	70,99 (18,907)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,59 (3,224)	1,41 (3,385)	2,18 [-2,84; 7,20]	0,393
Monat 12				
N'	96	91		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	66,93 (21,056)	71,79 (18,270)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	4,60 (3,008)	4,41 (3,151)	0,19 [-4,53; 4,90]	0,938
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]. a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 8.2 (19).				

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von Patienten berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Subpopulation D)

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – vom Patienten berichtet: Total Score				
Studienende				
N'	31	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	78,68 (13,373)	80,25 (11,923)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	7,29 (3,902)	-5,66 (4,503)	12,95 [6,55; 19,35]	< 0,001
Monat 12				
N'	29	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	78,41 (13,797)	80,08 (12,062)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	4,36 (3,399)	-5,77 (3,938)	10,14 [4,44; 15,84]	< 0,001
PedsQL – vom Patienten berichtet: Physical Health Summary Score				
Studienende				
N'	31	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	79,03 (16,657)	80,98 (16,869)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	5,79 (5,402)	-6,05 (6,226)	11,84 [2,99; 20,70]	0,010
Monat 12				
N'	29	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	79,20 (16,814)	80,42 (16,790)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	5,94 (4,754)	-6,87 (5,488)	12,81 [4,87; 20,76]	0,002
PedsQL – vom Patienten berichtet: Psychosocial Health Summary Score				
Studienende				
N'	31	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	78,49 (14,333)	79,86 (11,234)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	8,07 (3,568)	-5,49 (4,112)	13,56 [7,70; 19,41]	< 0,001

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
Monat 12				
N'	29	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	77,99 (14,491)	79,90 (11,400)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,64 (3,376)	-4,99 (3,912)	8,63 [2,96; 14,30]	0,003
PedsQL – vom Patienten berichtet: Emotional Functioning				
Studienende				
N'	31	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	76,29 (19,147)	76,86 (19,062)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	10,64 (4,905)	-4,90 (5,632)	15,54 [7,52; 23,56]	< 0,001
Monat 12				
N'	29	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	75,34 (19,269)	76,76 (19,341)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,66 (4,584)	-9,48 (5,291)	11,14 [3,48; 18,81]	0,005
PedsQL – vom Patienten berichtet: Social Functioning				
Studienende				
N'	31	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	91,45 (10,424)	91,86 (9,322)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,08 (3,845)	-5,53 (4,403)	8,61 [2,31; 14,90]	0,008
Monat 12				
N'	29	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	91,38 (10,598)	91,62 (9,352)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	2,92 (3,956)	-4,18 (4,550)	7,10 [0,48; 13,72]	0,036
PedsQL – vom Patienten berichtet: School Functioning				
Studienende				
N'	31	35		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	67,74 (20,690)	70,86 (15,834)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	11,07 (4,914)	-5,11 (5,692)	16,18 [8,10; 24,27]	< 0,001

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
Monat 12				
N'	29	34		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	67,24 (20,248)	71,32 (15,826)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	6,93 (4,449)	-0,03 (5,196)	6,96 [-0,56; 14,48]	0,069
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]; SE: Standard Error [Standardfehler]. a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 8.1 (20).				

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet; Veränderung seit Studienbeginn (Subpopulation D)

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – von den Eltern berichtet: Total Score				
Studienende				
N'	29	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	74,10 (16,336)	78,74 (14,067)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	0,94 (4,005)	-10,98 (4,621)	11,91 [5,02; 18,81]	0,001
Monat 12				
N'	28	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	73,87 (16,589)	78,74 (14,067)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	6,36 (3,676)	-3,93 (4,231)	10,29 [3,92; 16,66]	0,002

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – von den Eltern berichtet: Physical Health Summary Score				
Studienende				
N'	29	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	75,22 (19,353)	78,42 (17,505)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	1,89 (4,201)	-10,80 (4,847)	12,69 [5,51; 19,87]	< 0,001
Monat 12				
N'	28	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	74,67 (19,476)	78,42 (17,505)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	7,21 (5,082)	-4,24 (5,846)	11,44 [2,70; 20,19]	0,011
PedsQL – von den Eltern berichtet: Psychosocial Health Summary Score				
Studienende				
N'	29	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	73,51 (16,585)	78,91 (13,630)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	0,15 (4,659)	-10,58 (5,384)	10,73 [2,67; 18,80]	0,010
Monat 12				
N'	28	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	73,45 (16,887)	78,91 (13,630)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	5,64 (3,792)	-3,55 (4,371)	9,19 [2,59; 15,79]	0,007
PedsQL – von den Eltern berichtet: Emotional Functioning				
Studienende				
N'	29	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	70,00 (19,226)	74,53 (19,150)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-2,61 (6,737)	-15,00 (7,855)	12,40 [0,77; 24,03]	0,037
Monat 12				
N'	28	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	70,00 (19,579)	74,53 (19,150)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	6,03 (4,937)	-4,64 (5,741)	10,67 [2,09; 19,24]	0,016

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
PedsQL – von den Eltern berichtet: Social Functioning				
Studienende				
N'	29	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	84,48 (17,995)	90,16 (11,251)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	-0,98 (5,449)	-11,16 (6,152)	10,18 [1,00; 19,37]	0,030
Monat 12				
N'	28	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	84,29 (18,294)	90,16 (11,251)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,75 (4,669)	-6,76 (5,258)	10,51 [2,59; 18,43]	0,010
PedsQL – von den Eltern berichtet: School Functioning				
Studienende				
N'	29	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	66,03 (19,566)	72,03 (17,999)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	3,95 (5,461)	-4,27 (6,341)	8,22 [-1,22; 17,65]	0,087
Monat 12				
N'	28	32		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	66,07 (19,924)	72,03 (17,999)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^a	5,44 (5,005)	0,48 (5,796)	4,96 [-3,74; 13,66]	0,258
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>].				
a: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 8.2 (20).				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vom Patienten berichtet (Responderanalyse, Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
PedsQL – vom Patienten berichtet: Responderanalyse					
Studienende					
N'	98	95			
Responder, n (%)	46 (46,94)	23 (24,21)	3,05 [1,51; 6,15] 0,002	1,94 [1,28; 2,93] 0,002	0,23 [0,10; 0,36] < 0,001
Monat 12					
N'	94	93			
Responder, n (%)	40 (42,55)	22 (23,66)	2,41 [1,21; 4,81] 0,013	1,80 [1,17; 2,78] 0,008	0,19 [0,06; 0,32] 0,005
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. a: Statistisch signifikant ab p < 0,05. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 9.1 (19).					

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet (Responderanalyse, Gesamtpopulation)

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
PedsQL – von den Eltern berichtet: Responderanalyse					
Studienende					
N'	97	93			
Responder, n (%)	36 (37,11)	23 (24,73)	1,79 [0,88; 3,63] 0,107	1,50 [0,97; 2,33] 0,070	0,12 [-0,01; 0,25] 0,062

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Monat 12					
N'	96	91			
Responder, n (%)	37 (38,54)	31 (34,07)	1,08 [0,57; 2,05] 0,818	1,13 [0,77; 1,66] 0,526	0,04 [-0,09; 0,18] 0,524
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. a: Statistisch signifikant ab p < 0,05. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 9.2 (19).					

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vom Patienten berichtet (Responderanalyse, Subpopulation D)

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
PedsQL – vom Patienten berichtet: Responderanalyse					
Studienende					
N'	31	35			
Responder, n (%)	17 (54,84)	4 (11,43)	12,85 [3,20; 51,58] < 0,001	4,80 [1,81; 12,73] 0,002	0,43 [0,23; 0,64] < 0,001
N'	29	34			
Responder, n (%)	15 (51,72)	5 (14,71)	7,48 [2,04; 27,38] 0,002	3,52 [1,46; 8,50] 0,005	0,37 [0,15; 0,59] < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. a: Statistisch signifikant ab p < 0,05. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 9.1 (20).					

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – von den Eltern berichtet (Responderanalyse, Subpopulation D)

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
PedsQL – von den Eltern berichtet: Responderanalyse					
Studienende					
N'	29	32			
Responder, n (%)	12 (41,38)	7 (21,88)	2,93 [0,90; 9,48] 0,073	1,89 [0,86; 4,15] 0,112	0,20 [-0,03; 0,42] 0,096
N'	28	32			
Responder, n (%)	13 (46,43)	9 (28,13)	2,08 [0,67; 6,41] 0,203	1,65 [0,83; 3,26] 0,150	0,18 [-0,06; 0,42] 0,138
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. a: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 9.2 (20).					

In der Gesamtpopulation zeigte sich in folgenden Scores und Subskalen des PEdsQL ein statistisch signifikanter Vorteil von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. in der mittleren Veränderung seit Studienbeginn (Tabelle 4-59 und Tabelle 4-60):

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn, Patientenfragebögen:

- Total Score (Studienende und Monat 12)
- Physical Health Summary Score (Studienende und Monat 12)
- Psychosocial Health Summary Score (Studienende)
- Emotional Functioning (Studienende)
- School Functioning (Studienende)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn, Elternfragebögen:

- Total Score (Studienende)
- Physical Health Summary Score (Studienende)

In der Auswertung der Subpopulation D zeigte sich in folgenden Scores und Subskalen des PEDsQL ein statistisch signifikanter Vorteil von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. in der mittleren Veränderung seit Studienbeginn (Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62):

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn, Patientenfragebögen:

- Total Score (Studienende und Monat 12)
- Physical Health Summary Score (Studienende und Monat 12)
- Psychosocial Health Summary Score (Studienende und Monat 12)
- Emotional Functioning (Studienende und Monat 12)
- Social Functioning (Studienende und Monat 12)
- School Functioning (Studienende)

Mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn, Elternfragebögen:

- Total Score (Studienende und Monat 12)
- Physical Health Summary Score (Studienende und Monat 12)
- Psychosocial Health Summary Score (Studienende und Monat 12)
- Emotional Functioning (Studienende und Monat 12)
- Social Functioning (Studienende und Monat 12)

Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (gemäß Total Score der Patientenfragebögen):

Für die Responderanalysen wurde nur der Total Score ausgewertet, da nur hierfür eine Relevanzschwelle validiert ist. Unterschiede zeigten sich bei Auswertungen der Patientenfragebögen in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation D. Unter Fingolimod erreichten jeweils statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter IFN-beta 1a i. m. (Tabelle 4-63 und Tabelle 4-65).

Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (gemäß Total Score der Elternfragebögen):

Die Responderanalysen auf Basis der Elternfragebögen ergaben weder für die Gesamtpopulation noch für die Subpopulation D statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 4-63 und Tabelle 4-65).

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

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da für die **PARADIGMS**-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.

4.3.1.3.2 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 vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter (≤ 12 Jahre; > 12 Jahre),
- Geschlecht (weiblich; männlich),
- Pubertätsstatus (vorpubertär, d. h. Tanner-Score < 2 ; pubertär, d. h. Tanner-Score ≥ 2),
- Gewicht (≤ 40 kg; > 40 kg),
- Ethnie (Hispano/Latino, andere),
- Region (Westeuropa, Osteuropa, alle anderen Regionen),
- Krankheitsschwere (EDSS-Wert < 3 ; EDSS-Wert ≥ 3),

- Art der Vorbehandlung.

Einzigste Ausnahme bildet der Endpunkt der Mortalität. Da in der **PARADIGMS**-Studie weder unter Therapie mit Fingolimod noch unter IFN-beta 1a i. m. Todesfälle auftraten, wurden zu diesem Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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.

Aufgrund fehlender Angaben zum Merkmal konnten in der Gesamtpopulation zwei Patienten der Fingolimod-Gruppe und in der Subpopulation D ein Patient in der Fingolimod-Gruppe nicht in die Subgruppenanalysen nach pubertärem Status eingeschlossen werden, da keine Zuordnung möglich war. In der Gesamtpopulation konnten außerdem zwei Patienten der Fingolimod-Gruppe aufgrund fehlender Angaben zum Merkmal nicht in die Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere eingeschlossen werden, da keine Zuordnung möglich war.

Ein Patient der Fingolimod-Gruppe der Subpopulation D konnte nicht in die Subgruppenauswertung nach Art der Vorbehandlung eingeschlossen werden. Der Patient hatte vor der Studienteilnahme sowohl Glatirameracetat als auch IFN-beta 1a i.m. erhalten. Es fehlten jedoch Angaben, welche Therapie direkt vor Studieneinschluss gegeben wurde. Der Patient konnte daher keiner der Subgruppen zugeordnet werden.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Bestätigte Krankheitsschübe		
Jährliche Schubrate	Alter	0,345
	Geschlecht	0,008
	Pubertätsstatus	0,790
	Gewicht	0,172
	Ethnie	0,078
	Region	0,078
	Krankheitsschwere	0,235
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	Alter	0,068
	Geschlecht	0,046
	Pubertätsstatus	0,340
	Gewicht	0,987
	Ethnie	0,150
	Region	0,166
	Krankheitsschwere	0,497
Behinderungsprogression		

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Zeit bis zur bestätigten Progression	Alter	0,991
	Geschlecht	0,181
	Pubertätsstatus	0,988
	Gewicht	0,992
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,877
	Krankheitsschwere	0,966
Verbesserung der Behinderung		
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung	Alter	0,148
	Geschlecht	0,707
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	0,710
	Region	0,788
	Krankheitsschwere	0,638
Unerwünschte Ereignisse		
UE	Alter	0,288
	Geschlecht	0,915
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	0,761
	Ethnie	0,307
	Region	0,403
	Krankheitsschwere	0,327
SUE	Alter	0,214
	Geschlecht	0,487
	Pubertätsstatus	0,491
	Gewicht	0,140
	Ethnie	0,148
	Region	0,866
	Krankheitsschwere	0,178
Studienabbruch aufgrund von UE	Alter	0,408
	Geschlecht	0,883
	Pubertätsstatus	0,489
	Gewicht	0,710
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,142
	Krankheitsschwere	0,444
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE	Alter	0,281
	Geschlecht	0,375
	Pubertätsstatus	0,365
	Gewicht	0,618
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,410
	Krankheitsschwere	0,316
Zeit bis zum ersten UE	Alter	0,488
	Geschlecht	0,812
	Pubertätsstatus	0,822
	Gewicht	0,801
	Ethnie	0,818
	Region	0,251
	Krankheitsschwere	0,117
Zeit bis zum ersten SUE	Alter	0,226
	Geschlecht	0,416

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Pubertätsstatus	0,714
	Gewicht	0,291
	Ethnie	0,989
	Region	0,903
	Krankheitsschwere	0,990
Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von UE	Alter	0,996
	Geschlecht	0,872
	Pubertätsstatus	0,995
	Gewicht	0,995
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	0,996
Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE	Alter	0,994
	Geschlecht	0,379
	Pubertätsstatus	0,994
	Gewicht	0,995
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,858
	Krankheitsschwere	0,994
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Alter	0,296
	Geschlecht	0,379
	Pubertätsstatus	0,686
	Gewicht	0,266
	Ethnie	0,387
	Region	0,918
	Krankheitsschwere	0,129
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)	Alter	0,699
	Geschlecht	0,915
	Pubertätsstatus	0,540
	Gewicht	0,756
	Ethnie	0,332
	Region	0,701
	Krankheitsschwere	0,164
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)	Alter	0,587
	Geschlecht	0,646
	Pubertätsstatus	0,633
	Gewicht	0,818
	Ethnie	0,323
	Region	0,319
	Krankheitsschwere	0,516
Überempfindlichkeit (SMQ narrow)	Alter	0,141
	Geschlecht	0,809
	Pubertätsstatus	0,326
	Gewicht	0,498
	Ethnie	0,154
	Region	0,686
	Krankheitsschwere	0,680
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Alter	0,315
	Geschlecht	0,424
	Pubertätsstatus	0,978
	Gewicht	0,437
	Ethnie	0,304

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)	Region	0,858
	Krankheitsschwere	0,293
	Alter	0,521
	Geschlecht	0,986
	Pubertätsstatus	0,800
	Gewicht	0,511
	Ethnie	0,228
	Region	0,398
	Krankheitsschwere	0,370
	Alter	0,184
	Geschlecht	0,495
	Pubertätsstatus	0,256
	Gewicht	0,541
	Ethnie	0,184
Erhöhung der Lebertransaminase-Werte	Region	0,515
	Krankheitsschwere	> 0,999
Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)	Alter	0,300
	Geschlecht	0,203
	Pubertätsstatus	0,578
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,175
	Krankheitsschwere	> 0,999
Krampfanfälle (SMQ broad)	Alter	0,625
	Geschlecht	0,529
	Pubertätsstatus	0,687
	Gewicht	0,836
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	0,481
Harnwegsinfektionen (HLT)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,732
	Krankheitsschwere	0,679
Torsade de pointes / QT-Intervall-Verlängerung (SMQ broad)	Alter	0,460
	Geschlecht	0,043
	Pubertätsstatus	0,539
	Gewicht	0,746
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	0,414
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
Bradyarrhythmien und Bradykardie (NMQ narrow)	Alter	0,191
	Geschlecht	0,883
	Pubertätsstatus	0,254
	Gewicht	0,522
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,143
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,888
	Pubertätsstatus	> 0,999

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Hypertonie (SMQ narrow)	Gewicht	0,593
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,686
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,623
	Pubertätsstatus	> 0,999
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)	Gewicht	0,554
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)	Gewicht	0,554
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,371
	Region	0,088
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,364
	Pubertätsstatus	0,344
MS-Schub (CMQ broad)	Gewicht	0,439
	Ethnie	0,661
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	0,599
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
AV-Block (CMQ)	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,555
	Region	0,463
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
Infektionen (Cellulitis; CMQ)	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
VZV-Infektionen (NMQ broad)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	> 0,999
VZV-Infektionen (NMQ narrow)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	> 0,999
Makulaödeme (NMQ narrow)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
Schwangerschaften (PSUR; NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
Schlaganfälle, alle (NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
Embolien und Thrombosen (SMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
Grippeartige Symptome (PT)	Alter	0,615
	Geschlecht	0,713
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,581
	Region	0,336
	Krankheitsschwere	0,748
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)	Alter	0,989
	Geschlecht	0,028
	Pubertätsstatus	0,301
	Gewicht	0,561
	Ethnie	0,318
	Region	0,372
	Krankheitsschwere	> 0,999
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,322
	Geschlecht	0,249
	Pubertätsstatus	0,448
	Gewicht	0,711
	Ethnie	0,422
	Region	0,903
	Krankheitsschwere	0,290
Infektionen der oberen Atemwege (HLT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,746
	Geschlecht	0,894
	Pubertätsstatus	0,986
	Gewicht	0,988
	Ethnie	0,984
	Region	0,696
	Krankheitsschwere	0,207
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,992
	Geschlecht	0,628
	Pubertätsstatus	0,992
	Gewicht	0,994
	Ethnie	0,991
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	0,992
Überempfindlichkeit (SMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,989
	Geschlecht	0,859
	Pubertätsstatus	0,988
	Gewicht	0,991
	Ethnie	0,988
	Region	0,755
	Krankheitsschwere	0,665
Kardiovaskuläre Erkrankungen (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,393
	Geschlecht	0,474
	Pubertätsstatus	0,627
	Gewicht	0,991
	Ethnie	0,988
	Region	0,807
	Krankheitsschwere	0,990
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,602
	Geschlecht	0,974
	Pubertätsstatus	0,464
	Gewicht	0,992

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Ethnie	0,989
	Region	0,357
	Krankheitsschwere	0,991
Erhöhung der Lebertransaminase-Werte (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,993
	Geschlecht	0,495
	Pubertätsstatus	0,994
	Gewicht	0,992
	Ethnie	0,991
	Region	0,567
	Krankheitsschwere	> 0,999
Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,994
	Geschlecht	0,995
	Pubertätsstatus	0,994
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Krampfanfälle (SMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,996
	Geschlecht	0,994
	Pubertätsstatus	0,996
	Gewicht	0,995
	Ethnie	0,997
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	0,995
Harnwegsinfektionen (HLT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,779
	Krankheitsschwere	0,616
Torsade de pointes / QT-Intervall-Verlängerung (SMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,995
	Geschlecht	0,994
	Pubertätsstatus	0,996
	Gewicht	0,995
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,910
	Krankheitsschwere	> 0,999
Bradyarrhythmien und Bradykardie (NMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,995
	Geschlecht	0,788
	Pubertätsstatus	0,996
	Gewicht	0,996
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,895
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	0,996
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,698
	Krankheitsschwere	> 0,999
Hypertonie (SMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,652

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	0,996
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	0,996
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	0,995
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,996
	Geschlecht	0,997
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	0,997
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
MS-Schub (CMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	0,996
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
AV-Block (CMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Infektionen (Cellulitis; CMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
VZV-Infektionen (NMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
VZV-Infektionen (NMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Makulaödeme (NMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Schwangerschaften (PSUR; NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Schlaganfälle, alle (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Embolien und Thrombosen (SMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	> 0,999
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
Grippeartige Symptome (PT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,988
	Geschlecht	0,651
	Pubertätsstatus	> 0,999
	Gewicht	0,989
	Ethnie	0,990

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a	
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Region	0,443	
	Krankheitsschwere	0,681	
	Alter	0,916	
	Geschlecht	0,990	
	Pubertätsstatus	0,992	
	Gewicht	0,994	
	Ethnie	0,993	
	Region	0,645	
	Krankheitsschwere	> 0,999	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)		Patientenfragebögen	Elternfragebögen
Total Score	Alter	0,301	0,191
	Geschlecht	0,219	0,435
	Pubertätsstatus	0,427	0,497
	Gewicht	0,393	0,295
	Ethnie	0,192	0,270
	Region	0,162	0,378
	Krankheitsschwere	0,859	0,246
Physical Health Summary Score	Alter	0,373	0,521
	Geschlecht	0,071	0,590
	Pubertätsstatus	0,333	0,701
	Gewicht	0,271	0,423
	Ethnie	0,438	0,177
	Region	0,186	0,242
	Krankheitsschwere	0,794	0,040
Psychosocial Health Summary Score	Alter	0,309	0,133
	Geschlecht	0,495	0,328
	Pubertätsstatus	0,552	0,502
	Gewicht	0,547	0,274
	Ethnie	0,112	0,471
	Region	0,216	0,637
	Krankheitsschwere	0,948	0,787
Emotional Functioning	Alter	0,385	0,370
	Geschlecht	0,692	0,952
	Pubertätsstatus	0,755	0,478
	Gewicht	0,484	0,207
	Ethnie	0,050	0,712
	Region	0,130	0,701
	Krankheitsschwere	0,221	0,352
Social Functioning	Alter	0,380	0,284
	Geschlecht	0,272	0,575
	Pubertätsstatus	0,410	0,904
	Gewicht	0,784	0,494
	Ethnie	0,036	0,229
	Region	0,501	0,902
	Krankheitsschwere	0,626	0,184
School Functioning	Alter	0,405	0,121
	Geschlecht	0,751	0,053
	Pubertätsstatus	0,672	0,613
	Gewicht	0,656	0,466
	Ethnie	0,983	0,345
	Region	0,385	0,722
	Krankheitsschwere	0,374	0,837
Responderanalysen Total Score	Alter	0,618	0,180

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a	
	Geschlecht	0,848	0,389
	Pubertätsstatus	0,628	0,063
	Gewicht	0,604	0,877
	Ethnie	0,053	0,204
	Region	0,293	0,798
	Krankheitsschwere	0,866	0,036
PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory. a: Beleg für eine mögliche Interaktion bei $p < 0,05$ (angefettet dargestellt); es werden im Folgenden die Subgruppenanalysen im Detail dargestellt, für die der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation ergab und deren Gruppengröße mindestens zehn Patienten betrug. Subgruppenanalysen mit weniger als zehn Patienten in einer Gruppe werden als nicht aussagekräftig eingestuft und daher nicht im Detail dargestellt. b: Gruppengröße < 10 Patienten.			

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation D

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Bestätigte Krankheitsschübe		
Jährliche Schubrate	Alter	0,377
	Geschlecht	0,039
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	0,056
	Region	0,044
	Krankheitsschwere	0,044^b
	Vortherapie	0,199
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	Alter	0,990
	Geschlecht	0,256
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	0,135
	Region	0,185
	Krankheitsschwere	0,868
	Vortherapie	0,775
Behinderungsprogression		
Zeit bis zur bestätigten Progression	Alter	0,998
	Geschlecht	0,995
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	0,794
	Vortherapie	> 0,999
Verbesserung der Behinderung		
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,615
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	0,713

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Region	0,609
	Krankheitsschwere	0,452
	Vortherapie	0,849
Unerwünschte Ereignisse		
UE	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,324
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	0,809
	Region	n. b.
	Krankheitsschwere	0,219
	Vortherapie	n. b.
SUE	Alter	0,089
	Geschlecht	0,119
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,580
	Krankheitsschwere	0,492
	Vortherapie	0,520
Studienabbruch aufgrund von UE	Alter	n. b.
	Geschlecht	0,351
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	> 0,999
	Region	n. b.
	Krankheitsschwere	n. b.
	Vortherapie	n. b.
Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,465
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	n. b.
	Region	0,396
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	n. b.
Zeit bis zum ersten UE	Alter	0,764
	Geschlecht	0,540
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	0,972
	Region	0,150
	Krankheitsschwere	0,105
	Vortherapie	0,092
Zeit bis zum ersten SUE	Alter	0,994
	Geschlecht	0,994
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,915
	Krankheitsschwere	0,994
	Vortherapie	0,839

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von UE	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,997
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,995
	Pubertätsstatus	n. b.
	Gewicht	n. b.
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Alter	0,044^b
	Geschlecht	0,634
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,480
	Region	0,863
	Krankheitsschwere	0,457
	Vortherapie	0,558
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,566
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,313
	Region	0,909
	Krankheitsschwere	0,423
	Vortherapie	0,192
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Überempfindlichkeit (SMQ narrow)	Alter	0,298
	Geschlecht	0,232
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	0,437
	Krankheitsschwere	0,647
	Vortherapie	0,433
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Alter	0,034^b
	Geschlecht	0,513
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	0,840
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,557
	Krankheitsschwere	> 0,999
Erhöhung der Lebertransaminase-Werte	Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	0,146
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,350
	Region	0,396
Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad)	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
Krampfanfälle (SMQ broad)	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	0,490
	Geschlecht	0,353
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
Harnwegsinfektionen (HLT)	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	0,996
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
Torsade de pointes / QT-Intervall-Verlängerung (SMQ broad)	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	0,387
	Geschlecht	0,361
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Bradyarrhythmien und Bradykardie (NMQ narrow)	Geschlecht	0,252
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
Hypertonie (SMQ narrow)	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad)	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow)	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT)	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,253
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	> 0,999
QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ)	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
MS-Schub (CMQ broad)	Krankheitsschwere Vortherapie	> 0,999 Nicht bestimmbar
	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,253
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
AV-Block (CMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	> 0,999 Nicht bestimmbar
Infektionen (Cellulitis; CMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
VZV-Infektionen (NMQ broad)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
VZV-Infektionen (NMQ narrow)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
Makulaödeme (NMQ narrow)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
Schwangerschaften (PSUR; NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Schlaganfälle, alle (NMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Embolien und Thrombosen (SMQ)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Grippeartige Symptome (PT)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	0,788
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	0,636
	Krankheitsschwere	0,415
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,989
	Geschlecht	0,562
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,629
	Region	0,929
	Krankheitsschwere	0,556
	Vortherapie	0,594
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,570

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
(Zeit bis zum ersten Ereignis)	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,992
	Region	0,860
	Krankheitsschwere	0,407
	Vortherapie	0,992
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Überempfindlichkeit (SMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,993
	Geschlecht	0,355
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,989
	Krankheitsschwere	0,544
	Vortherapie	0,983
Kardiovaskuläre Erkrankungen (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,995
	Geschlecht	0,532
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,917
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Bradyarrhythmie, Bradykardie, Hypotonie und Malaise (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,996
	Geschlecht	0,836
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	0,929
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Erhöhung der Lebertransaminase-Werte (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,997
	Geschlecht	0,995
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,996
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Asthma und Bronchospasmen (SMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
Krampfanfälle (SMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,997
	Geschlecht	0,997
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	0,998
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	0,997
	Vorthherapie	> 0,999
Harnwegsinfektionen (HLT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	0,755
	Vorthherapie	> 0,999
Torsade de pointes / QT-Intervall- Verlängerung (SMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	0,997
	Geschlecht	0,997
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vorthherapie	> 0,999
Bradyarrhythmien und Bradykardie (NMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,997
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vorthherapie	> 0,999
Infektionen (Reaktivierung chronischer Virusinfektionen) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vorthherapie	> 0,999
Hypertonie (SMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vorthherapie	Nicht bestimmbar
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
Infektionen (andere Herpesinfektionen als VZV; narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter Geschlecht Pubertätsstatus Gewicht Ethnie Region Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter Geschlecht Pubertätsstatus Gewicht Ethnie Region Krankheitsschwere Vortherapie	> 0,999 > 0,999 Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar 0,997 > 0,999 > 0,999 > 0,999
QT-Intervall-Verlängerungen, spezifisch (CMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter Geschlecht Pubertätsstatus Gewicht Ethnie Region Krankheitsschwere Vortherapie	0,998 > 0,999 Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar > 0,999 > 0,999 > 0,999 > 0,999
MS-Schub (CMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter Geschlecht Pubertätsstatus Gewicht Ethnie Region Krankheitsschwere Vortherapie	> 0,999 > 0,999 Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar 0,996 > 0,999 > 0,999 > 0,999
AV-Block (CMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter Geschlecht Pubertätsstatus Gewicht Ethnie Region Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar > 0,999 Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar > 0,999 > 0,999v > 0,999 > 0,999
Infektionen (Cellulitis; CMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter Geschlecht Pubertätsstatus Gewicht Ethnie Region Krankheitsschwere Vortherapie	Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar
VZV-Infektionen (NMQ broad) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter Geschlecht Pubertätsstatus Gewicht	> 0,999 > 0,999 Nicht bestimmbar Nicht bestimmbar

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
VZV-Infektionen (NMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Makulaödeme (NMQ narrow) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Schwangerschaften (PSUR; NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	> 0,999
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	> 0,999
	Region	> 0,999
	Krankheitsschwere	> 0,999
	Vortherapie	> 0,999
Thromboembolische Ereignisse, alle (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Schlaganfälle, alle (NMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Embolien und Thrombosen (SMQ) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	Nicht bestimmbar
	Geschlecht	Nicht bestimmbar
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar
	Gewicht	Nicht bestimmbar
	Ethnie	Nicht bestimmbar
	Region	Nicht bestimmbar
	Krankheitsschwere	Nicht bestimmbar
	Vortherapie	Nicht bestimmbar
Grippeartige Symptome (PT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Alter	> 0,999
	Geschlecht	0,753

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a	
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) (Zeit bis zum ersten Ereignis)	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar	
	Gewicht	Nicht bestimmbar	
	Ethnie	> 0,999	
	Region	> 0,999	
	Krankheitsschwere	0,395	
	Vorthherapie	> 0,999	
	Alter	> 0,999	
	Geschlecht	0,999	
	Pubertätsstatus	Nicht bestimmbar	
	Gewicht	Nicht bestimmbar	
	Ethnie	> 0,999	
	Region	> 0,999	
	Krankheitsschwere	> 0,999	
	Vorthherapie	> 0,999	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)		Patientenfragebögen	Elternfragebögen
Total Score	Alter	n. b.	n. b.
	Geschlecht	0,803	0,554
	Pubertätsstatus	n. b.	n. b.
	Gewicht	n. b.	n. b.
	Ethnie	0,706	0,567
	Region	0,493	0,331
	Krankheitsschwere	0,526	0,841
	Vorthherapie	0,829	0,457
Physical Health Summary Score	Alter	n. b.	n. b.
	Geschlecht	0,844	0,878
	Pubertätsstatus	n. b.	n. b.
	Gewicht	n. b.	n. b.
	Ethnie	0,787	0,374
	Region	0,281	0,168
	Krankheitsschwere	0,422	0,127
	Vorthherapie	0,513	0,978
Psychosocial Health Summary Score	Alter	n. b.	n. b.
	Geschlecht	0,536	0,406
	Pubertätsstatus	n. b.	n. b.
	Gewicht	n. b.	n. b.
	Ethnie	0,592	0,854
	Region	0,702	0,608
	Krankheitsschwere	0,591	0,196
	Vorthherapie	0,922	0,314
Emotional Functioning	Alter	n. b.	n. b.
	Geschlecht	0,423	0,859
	Pubertätsstatus	n. b.	n. b.
	Gewicht	n. b.	n. b.
	Ethnie	0,174	0,454
	Region	0,920	0,871
	Krankheitsschwere	0,684	0,317
	Vorthherapie	0,826	0,624
Social Functioning	Alter	n. b.	n. b.
	Geschlecht	0,877	0,766
	Pubertätsstatus	n. b.	n. b.
	Gewicht	n. b.	n. b.
	Ethnie	0,447	0,868
	Region	0,524	0,290

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Interaktionstest (p-Wert) ^a	
School Functioning	Krankheitsschwere	0,660	0,191
	Vortherapie	0,989	0,509
	Alter	n. b.	n. b.
	Geschlecht	0,557	0,107
	Pubertätsstatus	n. b.	n. b.
	Gewicht	n. b.	n. b.
	Ethnie	0,485	0,573
	Region	0,555	0,937
	Krankheitsschwere	0,491	0,247
	Vortherapie	0,799	0,326
Responderanalysen Total Score	Alter	n. b.	n. b.
	Geschlecht	0,732	0,355
	Pubertätsstatus	n. b.	n. b.
	Gewicht	n. b.	n. b.
	Ethnie	0,313	n. b.
	Region	0,748	0,885
	Krankheitsschwere	0,333	0,267
	Vortherapie	0,729	0,493
n. b.: nicht bestimmbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory. a: Beleg für eine mögliche Interaktion bei $p < 0,05$ (angefettet dargestellt); es werden im Folgenden die Subgruppenanalysen im Detail dargestellt, für die der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation ergab und deren Gruppengröße mindestens zehn Patienten betrug. Subgruppenanalysen mit weniger als zehn Patienten in einer Gruppe werden als nicht aussagekräftig eingestuft und daher nicht im Detail dargestellt. b: Gruppengröße < 10 Patienten.			

Im Folgenden werden lediglich die Subgruppenanalysen dargestellt, für die der Interaktionstest einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation ergab. Eine Übersicht hierzu liefern Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70.

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Gesamtpopulation

Subgruppenmerkmal	Interaktions- test	Subgruppen	
		weiblich	männlich
Jährliche Rate bestätigter Schübe			
Geschlecht	p = 0,008	+	+
Zeit bis zum bestätigten Schub			
Geschlecht	p = 0,046	+	+
Unewünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Geschlecht		weiblich	männlich
Torsade de pointes / QT-Intervall-Verlängerung (SMQ broad)	p = 0,043	=	=

Subgruppenmerkmal	Interaktions- test	Subgruppen	
Reaktionen an der Einstichstelle (PT)	p = 0,028	=	=
PedsQL			
Ethnie		Hispanisch/Latino	Andere
PedsQL – vom Patienten berichtet: Social Functioning	p = 0,036	+	=

Subgruppenmerkmal	Interaktions- test	Subgruppen	
		EDSS-Wert < 3	EDSS-Wert ≥ 3
Krankheitsschwere			
PedsQL – von den Eltern berichtet:	p = 0,040	+	=
Physical Health Summary Score			
PedsQL – von den Eltern berichtet:	p = 0,036	+	=
Responderanalysen			
EDSS: Expanded Disability Status Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query.			
Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab und deren Gruppengrößen mindestens zehn Patienten betrug.			
+ Fingolimod signifikant überlegen (p < 0,05).			
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p > 0,05).			
– Fingolimod signifikant unterlegen (p < 0,05).			

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen – Subpopulation D

Endpunkt/ Subgruppenmerkmal	Interaktions- test	Subgruppen		
Jährliche Rate bestätigter Schübe				
Geschlecht		weiblich	männlich	
	p = 0,039	+	+	
Region		Westeuropa	Osteuropa	Alle anderen Regionen
	p = 0,044	+	+	=
SOC: System Organ Class.				
Dargestellt sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur für diejenigen Subgruppenmerkmale, bei denen der Interaktionstest in der primären Analyse einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab und deren Gruppengrößen mindestens zehn Patienten betrug.				
+	Fingolimod signifikant überlegen (p < 0,05).			
=	Kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p > 0,05).			
–	Fingolimod signifikant unterlegen (p < 0,05).			

Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen, unabhängig vom jeweiligen Ergebnis des Interaktionstests, können im Tabellenband zu den Zusatzauswertungen eingesehen werden (19, 20).

4.3.1.3.2.1 Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe* – RCT**Gesamtpopulation**

In der Gesamtpopulation ergab der Interaktionstest für die *jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe* einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht. Weibliche wie männliche Patienten zeigten unter Fingolimod jeweils eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate, die jedoch bei männlichen Patienten ausgeprägter war (Tabelle 4-71). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Schübe)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Rate Ratio [95%-KI] ^a	p-Wert
Jährliche Rate bestätigter Schübe				
Studienende				
Interaktionstest^b				0,008
Weiblich				
N'	68	64		
Anzahl der Patienten mit Schüben	14	33		
Anzahl der Schübe	23	71		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,163 [0,098; 0,269]	0,655 [0,461; 0,932]	0,248 [0,137; 0,450]	< 0,001
Männlich				
N'	37	43		
Anzahl der Patienten mit Schüben	1	25		
Anzahl der Schübe	2	49		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,028 [0,006; 0,121]	0,760 [0,504; 1,146]	0,036 [0,008; 0,169]	< 0,001
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.				
b: Aus dem negativen Binomialmodell; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 2.3 (19).				

Weiterhin ergab in der Gesamtpopulation der Interaktionstest für die *Zeit bis zum ersten bestätigten Schub* einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch

das Geschlecht. Weibliche wie männliche Patienten zeigten unter Fingolimod eine signifikante Reduktion des Schubrisikos, die jedoch bei männlichen Patienten ausgeprägter war (Tabelle 4-72). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (Zeit bis zum bestätigten Krankheitsschub)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	HR [95%-KI] ^c	p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub				
Studienende				
Interaktionstest^a				0,046
Weiblich				
N'	68	64		
Anzahl der Ereignisse	14	33		
Median in Wochen [95%-KI] ^b	[S > 50 %]	77,4 [32,0; k. A.]		
Anteil schubfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^b	79,68 [70,16; 89,19]	43,65 [29,53; 57,76]		
			0,24 [0,13; 0,47]	< 0,001
Männlich				
N'	37	43		
Anzahl der Ereignisse	1	25		
Median in Wochen [95%-KI] ^b	[S > 50 %]	65,9 [21,1; k. A.]		
Anteil schubfreier Patienten in % – KM-Schätzer [95%-KI] ^b	97,30 [92,07; 100,00]	33,54 [15,91; 51,17]		
			0,03 [0,00; 0,21]	< 0,001
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; [S > 50 %]: Median nicht erreicht.				
a: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
b: Greenwood-Formel zur Bestimmung der Konfidenzintervalle.				
c: Cox proportional hazards model, adjustiert nach Behandlung.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 3.3 (19).				

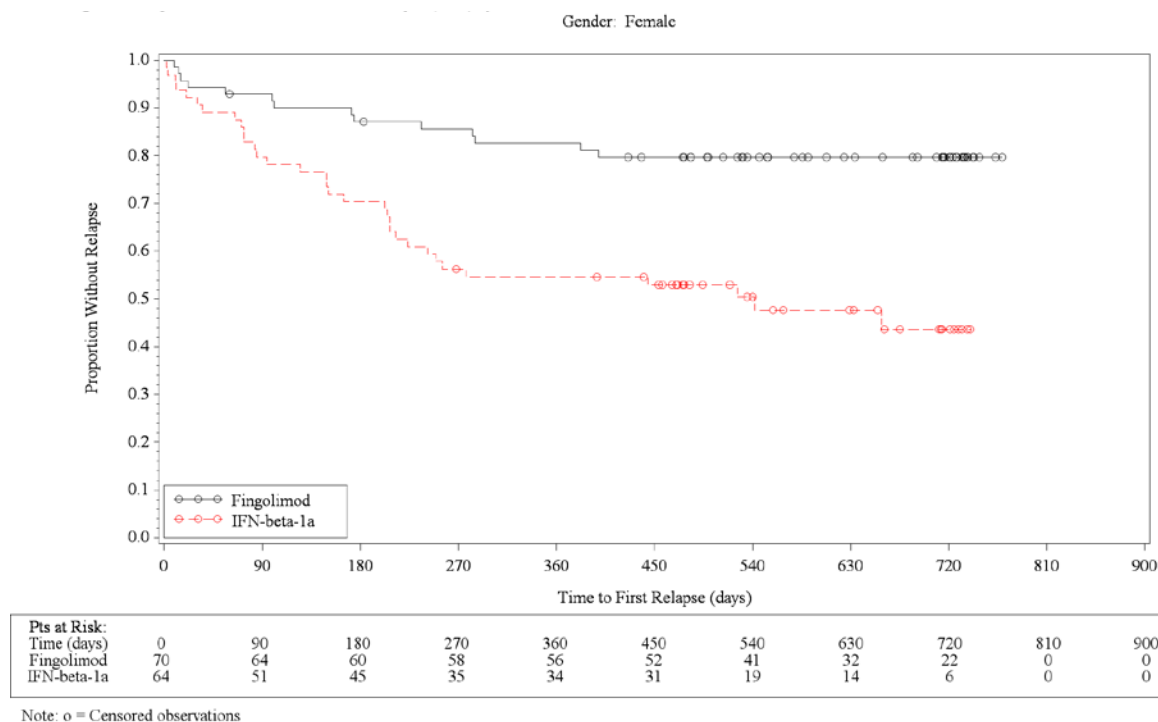


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation, Subgruppenauswertung nach Geschlecht (weiblich)

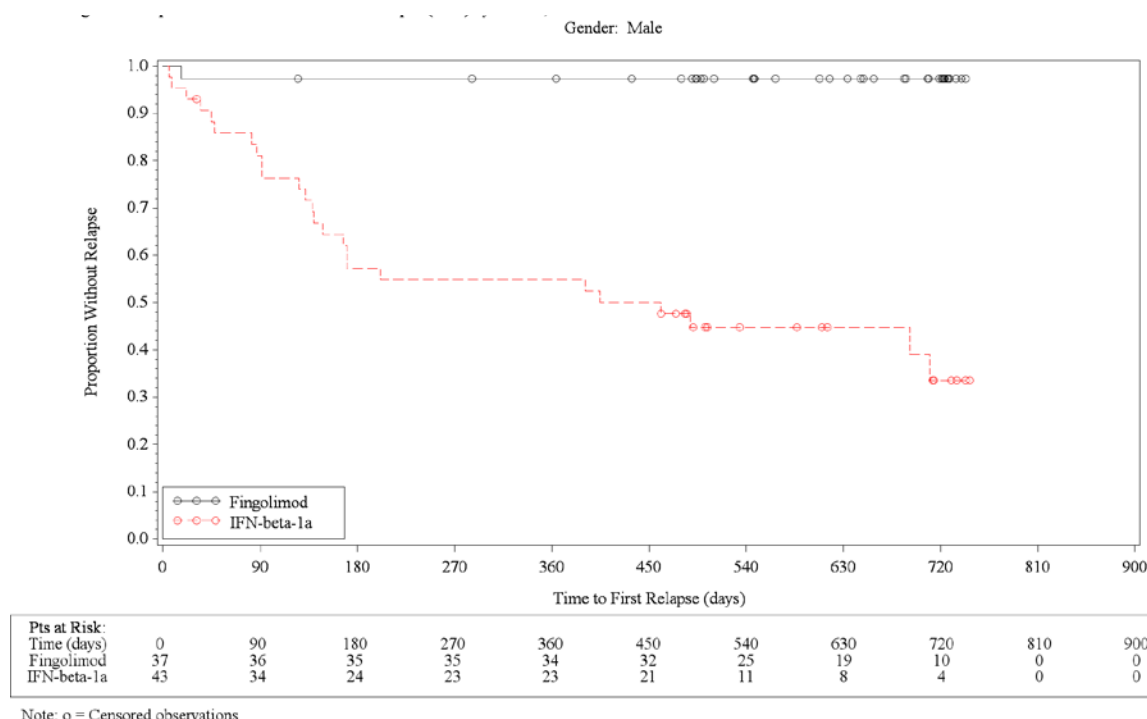


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt *Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub* (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation, Subgruppenauswertung nach Geschlecht (männlich)

Subpopulation D

In der Auswertung der Subpopulation D ergab der Interaktionstest für die *jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe* einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. Weibliche wie männliche Patienten zeigten unter Fingolimod eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate, die jedoch bei männlichen Patienten ausgeprägter war (Tabelle 4-73). Von einer Modifikation des Behandlungseffektes wird daher nicht ausgegangen.

Weiterhin ergab der Interaktionstest für die *jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe* in der Subpopulation D einen Beleg für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region, wobei keine Effekturnkehr beobachtet wurde (Tabelle 4-74). Von einer Modifikation des Behandlungseffektes wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Subpopulation D

Behandlungsgruppen			Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
PARADIGMS – Subpopulation D	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Rate Ratio [95%-KI] ^a	p-Wert
Jährliche Schubrate				
Studienende				
Interaktionstest^b				0,039
Weiblich				
N'	21	24		
Anzahl der Patienten mit Schüben	6	14		
Anzahl der Schübe	10	34		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,246 [0,117; 0,519]	0,888 [0,563; 1,403]	0,277 [0,115; 0,667]	0,004
Männlich				
N'	10	15		
Anzahl der Patienten mit Schüben	1	13		
Anzahl der Schübe	2	31		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,070 [0,014; 0,349]	1,510 [0,918; 2,484]	0,047 [0,008; 0,256]	< 0,001
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten.				
a: Kann nicht geschätzt werden, wenn in einer der Gruppen keine Ereignisse vorliegen.				
b: Aus dem Negativ-Binomialmodell; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 2.3 (20).				

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Rate bestätigter Schübe)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Regionen – Subpopulation D

PARADIGMS – Subpopulation D	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 32)	IFN-beta 1a i. m. (N = 39)	Rate Ratio [95%-KI] ^a	p-Wert
Jährliche Rate bestätigter Schübe				
Studienende				
Interaktionstest^b				0,044
Westeuropa				
N'	10	14		
Anzahl der Patienten mit Schüben	4	10		
Anzahl der Schübe	5	20		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,206 [0,063; 0,672]	1,275 [0,717; 2,266]	0,162 [0,042; 0,621]	0,008
Osteuropa				
N'	14	17		
Anzahl der Patienten mit Schüben	1	13		
Anzahl der Schübe	3	41		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,118 [0,036; 0,393]	1,477 [0,951; 2,294]	0,080 [0,023; 0,283]	< 0,001
Alle anderen Regionen				
N'	7	8		
Anzahl der Patienten mit Schüben	2	4		
Anzahl der Schübe	4	4		
Jährliche Schubrate [95%-KI]	0,328 [0,109; 0,984]	0,326 [0,111; 0,956]	1,007 [0,214; 4,730]	0,993
KI: Konfidenzintervall; 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-Binomialmodell; Beleg einer Interaktion p < 0,05.				
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 2.7 (20).				

4.3.1.3.2.2 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation ergaben die Interaktionstests für die Häufigkeiten von *Torsade de pointes* / *QT prolongation* (SMQ broad) bzw. *Reaktionen an der Einstichstelle* (PT) Belege für eine mögliche Effektmofifikation durch das Geschlecht der Patienten. Der Effekt war auf Ebene des relativen Risikos bei beiden Geschlechtern zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant verschieden (Tabelle 4-76). Von einer Modifikation des Behandlungseffektes wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Geschlecht – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studienende					
Torsade de pointes / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad)					
Interaktionstest^a					0,043
Weiblich					
N'	70	64			
Torsade de pointes / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad) – n (%)	4 (5,71)	0	n. b.	8,24 [0,45; 150,10] 0,154	0,06 [0,00; 0,11] 0,039
Männlich					
N'	37	43			
Torsade de pointes / QT-Intervallverlängerung (SMQ broad) – n (%)	1 (2,70)	2 (4,65)	0,57 [0,05; 6,55] 0,651	0,58 [0,05; 6,15] 0,652	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,641
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)					
Interaktionstest^a					0,028
Weiblich					
N'	70	64			
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) – n (%)	3 (4,29)	7 (10,94)	0,36 [0,09; 1,48] 0,157	0,39 [0,11; 1,45] 0,161	-0,07 [-0,16; 0,02] 0,147
Männlich					
N'	37	43			

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) – n (%)	2 (5,41)	0	n. b.	5,79 [0,29; 116,90] 0,252	0,05 [-0,02; 0,13] 0,146
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]; n. b.: Nicht bestimmbar; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; SMQ: Standardised MedDRA Query. a: Beleg einer Interaktion $p < 0,05$. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 13.2.3 (19).					

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

4.3.1.3.2.3 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) – RCT

In der Gesamtpopulation ergab der Interaktionstest für die mittlere Veränderung im Patientenfragebogen des *PedsQL* in der Subskala *Social Functioning* einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation durch die Ethnie der Patienten, wobei keine Effekturnkehr beobachtet wurde (Tabelle 4-76). Von einer Modifikation des Behandlungseffektes wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ethnie (vom Patienten berichtet), Veränderung seit Studienbeginn – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
Studienende				
PedsQL – vom Patienten berichtet: Social Functioning				
Interaktionstest^a				0,036
Hispanisch/Latino				
N'	8	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	86,25 (12,464)	92,50 (12,550)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^b	4,46 (4,796)	-11,24 (5,171)	15,69 [3,15; 28,23]	0,014
Andere				
N'	90	89		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	90,94 (11,990)	89,66 (12,898)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^b	1,64 (2,259)	-0,08 (2,434)	1,72 [-1,75; 5,18]	0,329
KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>]. a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$. b: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 8.7 (19).				

In der Gesamtpopulation ergaben die Interaktionstests für die mittlere Veränderung im Elternfragebogen des *PedsQL* in der Summenskala *Physical Health Summary Score* sowie in der *Responderanalyse* einen Beleg für eine mögliche Effektmofifikation durch die Krankheitsschwere der Patienten, wobei keine Effektmkehr beobachtet wurde (Tabelle 4-77). Von einer Modifikation des Behandlungseffektes wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (von den Eltern berichtet), Veränderung seit Studienbeginn – Gesamtpopulation

Behandlungsgruppen			Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
PARADIGMS	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	Mittelwert- differenz [95%-KI]	p-Wert
Studienende				
PedsQL – von den Eltern berichtet: Physical Health Summary Score				
Interaktionstest^a				0,040
EDSS-Wert < 3				
N'	86	87		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	80,56 (20,061)	82,90 (18,211)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^b	-0,66 (2,952)	-7,16 (3,064)	6,50 [1,79; 11,21]	0,007
EDSS-Wert ≥ 3				
N'	10	6		
Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	64,69 (26,189)	56,25 (15,934)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE) ^b	-8,56 (5,768)	2,61 (7,228)	-11,18 [-27,32; 4,97]	0,174
EDSS: Expanded disability status scale; KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]; SE: Standard Error [Standardfehler]. a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell; Beleg einer Interaktion $p < 0,05$. b: Positive Werte zeigen eine Verbesserung an. Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 8.16 (19).				

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Krankheitsschwere (von den Eltern berichtet) – Gesamtpopulation

PARADIGMS	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 107)	IFN-beta 1a i. m. (N = 107)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
PedsQL – von den Eltern berichtet: Responderanalyse					
Studienende					
Interaktionstest ^b	0,036				
EDSS-Wert < 3					
N'	86	87			
Responder, n (%)	33 (38,37)	19 (21,84)	2,32 [1,09; 4,97] 0,030	1,76 [1,09; 2,84] 0,021	0,17 [0,03; 0,30] 0,016
EDSS-Wert ≥ 3					
N'	10	6			
Responder, n (%)	2 (20,00)	4 (66,67)	0,17 [0,01; 1,95] 0,154	0,30 [0,08; 1,17] 0,083	-0,47 [-0,92; -0,02] 0,043
EDSS: Expanded disability status scale; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; n: Patienten mit Ereignis; N': Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.					
a: Statistisch signifikant ab p < 0,05.					
b: Aus dem Negativ-Binomial-Modell; Beleg einer Interaktion p < 0,05.					
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 9.16 (19).					

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 **PARADIGMS**-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.

Im vorliegenden Modul 4D wird der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a i. m. in der genannten Subpopulation 4D dargestellt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie, die dem ursprünglich anvisierten Anwendungsgebiet entspricht.

Auswertung der Gesamtpopulation

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-2):

- **Bestätigte Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger bestätigte Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i. m. (Rate Ratio = 0,171; $p < 0,001$). Außerdem war das Schubrisiko unter Fingolimod um 84 % reduziert (HR = 0,16; $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod mehr als doppelt so hoch wie unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer: 85,74 % vs. 38,83 %).
- **Verbesserung der Behinderung gemäß EDSS:**
Unter Fingolimod hatten die Patienten eine 3,48-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Behinderung (HR = 3,48; $p = 0,002$).
- **Unerwünschte Ereignisse:**
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i. m. (HR = 0,11; $p < 0,001$). Infektionen der oberen Atemwege sowie Lymphopenien und Leukopenien traten unter Fingolimod signifikant häufiger auf (HR = 1,90; $p = 0,012$ bzw. HR = 9,25; $p < 0,001$). Außerdem war die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Ereignisse insgesamt unter Fingolimod signifikant niedriger (HR = 0,62; $p = 0,001$).
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
Im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. erfuhren unter Fingolimod fast doppelt so viele und damit statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL-Fragebogens (RR = 1,94; $p = 0,002$).

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Gesamtpopulation

Endpunkte zu Studienende		Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität:			
• Todesfälle gesamt		Keine	
Morbidität:			
Bestätigte Krankheitsschübe			
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe		Rate Ratio 0,171 [0,101; 0,291]	< 0,001
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub		HR 0,16 [0,09; 0,29]	< 0,001
Progression der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Progression der Behinderung		HR 0,59 [0,25; 1,39]	0,229
Verbesserung der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung		HR 3,48 [1,56; 7,75]	0,002
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Ereignis:			
• Unerwünschte Ereignisse		HR 0,62 [0,47; 0,83]	0,001
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		HR 1,85 [0,86; 3,99]	0,115
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 1,90 [0,35; 10,37]	0,459
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 0,93 [0,27; 3,23]	0,912
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a :			
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)		HR 1,90 [1,15; 3,14]	0,012
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)		HR 9,25 [2,79; 30,65]	< 0,001
Grippeartige Symptome		HR 0,11 [0,04; 0,27]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
• PedsQL Total Score (Veränderung seit Studienbeginn)		MW-Differenz 5,61 [2,19; 9,04]	0,001

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
• PedsQL Total Score (Responder)	RR 1,94 [1,28; 2,93]	0,002
EDSS: Expanded disability status scale; HLT: High-level term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NMQ: Novartis MedDRA Query; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko a: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.		

Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Gewicht, Ethnie, Region oder Krankheitsschwere (Tabelle 4-3). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Auswertung der Subpopulation D

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-4):

- **Bestätigte Krankheitsschübe:**
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger bestätigte Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i. m. (Rate Ratio = 0,168; $p < 0,001$). Außerdem war das Schubrisiko unter Fingolimod um 85 % reduziert (HR = 0,15; $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod mehr als doppelt so hoch wie unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer: 78,13 % vs. 28,98 %).
- **Unerwünschte Ereignisse:**
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i. m. (HR = 0,19; $p = 0,033$).
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
Im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. erfuhren unter Fingolimod fast fünfmal so viele und damit statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL-Fragebogens (RR = 4,80; p = 0,002).

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation D)

Endpunkte zu Studienende		Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität:			
• Todesfälle gesamt		Keine	
Morbidität:			
Bestätigte Krankheitsschübe			
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe		Rate Ratio 0,168 [0,076; 0,372]	< 0,001
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub		HR 0,15 [0,06; 0,40]	< 0,001
Progression der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Progression der Behinderung		HR 0,26 [0,05; 1,36]	0,112
Verbesserung der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung		HR 2,02 [0,70; 5,85]	0,193
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Ereignis:			
• Unerwünschte Ereignisse		HR 0,81 [0,50; 1,33]	0,407
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		HR 2,29 [0,57; 9,15]	0,243
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 0,54 [0,05; 5,91]	0,610
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 0,36 [0,04; 3,45]	0,375
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a :			
Grippeartige Symptome		HR 0,19 [0,04; 0,87]	0,033

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• PedsQL Total Score (Veränderung seit Studienbeginn)	MW-Differenz 12,95 [6,55; 19,35]	< 0,001
• PedsQL Total Score (Responder)	RR 4,80 [1,81; 12,73]	0,002
EDSS: Expanded disability status scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NMQ: Novartis MedDRA Query; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko a: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.		

Subgruppenanalysen zur Subpopulation D

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Gewicht, Ethnie, Region, Krankheitsschwere oder Vorthherapiestatus (Tabelle 4-5). Bei der Interpretation ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Belege ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

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 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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 4.3.1.3.1.5.

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 4.3.1.1. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.***

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 4.3.1.3. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.3 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 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.5.***

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.

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich wurde eine RCT (Evidenzstufe Ib) eingeschlossen.

Die Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens.

Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität und Morbidität erhoben.

Die Aussagekraft der oben genannten RCT ist somit sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens uneingeschränkt 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 Fingolimod ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i. m. in der Gesamtpopulation sowie in der Subpopulation D.

Tabelle 4-90: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (Gesamtpopulation und Subpopulation D)

Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	
	Gesamtpopulation	Subpopulation D
Mortalität		
• Todesfälle gesamt	=	=
Morbidität		
• Bestätigte Krankheitsschübe	+	+
• Progression der Behinderung	=	=
• Verbesserung der Behinderung	+	=
• Unerwünschte Ereignisse (UE / SUE / Studienabbruch wegen UE)	+	=
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	+	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
• PedsQL	+	+
PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SUE: Schwere Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. + Fingolimod signifikant besser ($p < 0,05$). (+) Fingolimod tendenziell besser ($0,05 < p < 0,1$). = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$). (-) Fingolimod tendenziell schlechter ($0,05 < p < 0,1$). - Fingolimod signifikant schlechter ($p < 0,05$).		

Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. nachweisbar.

Fingolimod zeigte in der Gesamtpopulation sowie in der Subpopulation D eine statistisch

signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate und eine statistisch signifikante Reduktion des Schubrisikos. Der Zusatznutzen im Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe* wird als erheblich eingestuft.

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten (*Unerwünschte Ereignisse*) zeigte sich eine geringere Häufigkeit und damit ein Vorteil von Fingolimod im Auftreten grippeartiger Symptome in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation D. Leukopenien und Lymphopenien waren unter Fingolimod in beiden Auswertungen zwar häufiger. Infektionen der oberen Atemwege traten unter Fingolimod aber lediglich in der Auswertung der Gesamtpopulation öfter auf, nicht jedoch in der Auswertung der Subpopulation D. Andere Infektionen traten nicht häufiger auf. Unerwünschte Ereignisse waren in der Gesamtpopulation unter Fingolimod seltener, in der Auswertung der Subpopulation D zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. SUE und Studien- bzw. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE waren zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich häufig. Insgesamt wird für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ausgegangen.

Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität in beiden Auswertungen, gemessen anhand des validierten PedsQL-Fragenbogens unter Anwendung einer validierten Relevanzschwelle.

Die Aussagekraft der RCT, die der Bewertung zugrunde liegen, ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der RCT uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Beleg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten.

Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere u. a. eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Aus der untersuchten Studie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen **erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtpopulation sowie in der Subpopulation pädiatrischer Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt.

Dieser Zusatznutzen ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe Ib, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

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 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt (Subpopulation D).	Erheblich

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. 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.

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.

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

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.

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).

PARADIGMS

- Studienbericht (12),
- Publikation (18),
- Registereinträge: clinicaltrials.gov (13), ICTRP (14, 15), EU-CTR (16), Pharmnet.bund (17)

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. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1900-13.

2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
3. Novartis. Fachinformation Gilenya (Stand: 11/2018). 2018.
4. 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 – Ocrelizumab. 2018.
5. 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 (neues Anwendungsgebiet). 2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-107. Datum des Gesprächs: 14.01.2015. 2015.
7. 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 (Ablauf der Befristung). 2015.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011. 2007.
10. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126-39.
11. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-41.
12. Novartis. CFTY720D2311 (PARADIGMS): A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active-controlled Core Phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a im once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod extension phase [Studienbericht]. 2017.
13. Novartis. NCT01892722 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. Studienregistereintrag: clinicaltrials.gov. 2018 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2018; abgerufen am 08.10.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01892722>.
14. Novartis. NCT01892722 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. Studienregistereintrag: ICTRP. 2018 [Zuletzt aktualisiert 11.06.2018; abgerufen am 08.10.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892722>.
15. Novartis. EUCTR2011-005677-23-DE - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. Studienregistereintrag: ICTRP. 2018 [Zuletzt aktualisiert 23.07.2018; abgerufen am 08.10.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-DE>.
16. Novartis. 2011-005677-23 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. Studienregistereintrag: EU-CTR. 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 08.10.2018]; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23

17. Novartis. 2011-005677-23 - Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. Studienregistereintrag: PharmNet.Bund. 2013 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2013; abgerufen am 08.10.2018]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de.
18. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostasy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gartner J, Group PMS. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1017-27.
19. Novartis. CFTY720D2311 (PARADIGMS) - Zusatzauswertungen für Gesamtpopulation. 2018.
20. Novartis. CFTY720D2311 (PARADIGMS) - Zusatzauswertungen für Subpopulation D. 2018.
21. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatric MSSG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S7-12.
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
23. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol*. 2014;21(4):654-9.
24. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand 01/2016. 2016.
25. Insight Health. Datenbankanalyse zur Verordnungshäufigkeit krankheitsmodifizierender MS-Therapien bei Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren (Patient INSIGHTS Panel). 2017.
26. 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.
27. 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.

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 Sklerose bei Kindern

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials (keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Hinweis: In Medline zusätzliche Suche nur nach Substanz + Indikation (ohne Filter) ab 2018, um auch aktuelle, noch nicht indexierte Arbeiten zu erfassen.

Datenbank Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 24.09.2018		
Zeitsegment 1946 to September 21, 2018		
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/	1821
2	fingolimod.mp.	2500
3	fty720.mp.	1466
4	fty 720.mp.	69
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	1
7	gilenia.mp.	2
8	gilenya.mp.	122
9	imusera.mp.	1
10	162359-56-0.rm.	0
11	162359-56-9.rm.	0
12	or/1-11	2843
13	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	3870003
14	exp child/	1787750
15	exp pediatrics/	53912

16	exp adolescent/	1885143
17	exp young adults/	687529
18	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	760222
19	or/13-18	4201941
20	exp multiple sclerosis/	53435
21	multiple sclerosis.mp.	74614
22	exp myelitis, transverse/	3487
23	demyelinating diseases/	11246
24	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	2098
25	exp neuromyelitis optica/	2367
26	devic.ti,ab.	135
27	devics.ti,ab.	317
28	demyelinat*.ti,ab.	27774
29	neuromyelitis.ti,ab.	3148
30	encephalomyelitis.ti,ab.	17939
31	optic neuritis.ti,ab.	4942
32	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	1861
33	(rrms and (ms or sclerosis)).mp.	2449
34	or/20-33	111237
35	randomized controlled trial.pt.	468424
36	randomized.mp.	755388
37	placebo.mp.	198117
38	or/35-37	814585
39	12 and 19 and 34 and 38	44
40	12 and 19 and 34	170
41	limit 40 to yr="2018"	10
42	39 or 41	49

Datenbank EMBASE		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 24.09.2018		
Zeitsegment 1974 to 2018 September 21		
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/	7906
2	fingolimod.mp.	8078

3	fty720.mp.	2340
4	fty 720.mp.	2192
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	0
7	gilenia.mp.	11
8	gilenya.mp.	753
9	imusera.mp.	3
10	162359-56-0.rn.	6304
11	162359-56-9.rn.	0
12	or/1-11	8233
13	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	3556184
14	exp child/	2340966
15	exp pediatrics/	94262
16	exp adolescent	1371235
17	exp young adults/	253110
18	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	350685
19	or/13-18	3973990
20	exp multiple sclerosis/	112189
21	multiple sclerosis.mp.	122950
22	exp myelitis, transverse/	52668
23	demyelinating diseases/	6390
24	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	2053
25	exp neuromyelitis optica/	7047
26	devic.ti,ab.	271
27	devics.ti,ab.	440
28	demyelinat*.ti,ab.	41217
29	neuromyelitis.ti,ab.	6161
30	encephalomyelitis.ti,ab.	20943
31	optic neuritis.ti,ab.	7915
32	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	3188
33	(rrms and (ms or sclerosis)).mp.	7389
34	or/20-33	192118
35	random*.tw.	1327791
36	placebo*.mp.	417656
37	double-blind*.tw.	190077
38	or/26-28	1569562

39	12 and 19 and 34 and 38	89

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 24.09.2018		
Zeitsegment 1991 – August 2018		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fingolimod/	0
2	fingolimod.mp.	466
3	fty720.mp.	110
4	fty 720.mp.	1
5	fty720a.mp.	0
6	fty 720a.mp.	0
7	gilenia.mp.	0
8	gilenya.mp.	24
9	imusera.mp.	0
10	162359-56-0.rm.	0
11	162359-56-9.rm.	0
12	or/1-11	493
13	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen*).mp.	223516
14	exp child/	51027
15	exp pediatrics/	599
16	exp adolescent	96831
17	exp young adults/	55255
18	(young\$2 adj4 adult\$1).mp.	69557
19	or/13-18	260040
20	exp multiple sclerosis/	2757
21	multiple sclerosis.mp.	7360
22	exp myelitis, transverse/	26
23	demyelinating diseases/	75
24	exp encephalomyelitis, acute disseminated/	3
25	exp neuromyelitis optica/	18
26	devic.ti,ab.	5
27	devics.ti,ab.	1
28	demyelinat*.ti,ab.	688
29	neuromyelitis.ti,ab.	94

30	encephalomyelitis.ti,ab.	125
31	optic neuritis.ti,ab.	313
32	(myelitis adj1 transverse).ti,ab.	39
33	(rrms and (ms or sclerosis)).mp.	1080
34	or/20-33	7989
35	12 and 19 and 34	62

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 (pädiatrische Patienten)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Search Terms = (multiple sclerosis OR MS OR RRMS OR RMS) AND (Fingolimod OR gilenya OR fty720 OR fty-720)
Treffer	78

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Search Terms= fingolimod OR fty 720 OR fty-720 OR fty720 OR Gilenya
Treffer	238 Treffer (91 Studien)

Seite 248 von 344

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 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Krupp LB, Vieira MC, Boulos FC, Toledano H, Peneva D, Pourrahmat M-M, et al. Systematic literature review on the effectiveness and safety of treatments in paediatric multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:445.	Kein Volltext
2	Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. PARADIGMS: A randomised double-blind study of fingolimod versus interferon beta-1a in paediatric multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:977.	Kein Volltext
3	Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. PARADIGMS baseline characteristics: A randomised, double-blind study of fingolimod in paediatric patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2016;22:102.	Kein Volltext
4	X Meng, PS Chin, R Hashmonay, Islam M Zahur, G Cutter. 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. Contemp Clin Trials. 2015;41:69-74.	Andere Population
5	Bajer-Kornek B, Karlsson G, Chen Y, Merschhemke M, Putzki N, Gartner J. Oral fingolimod vs interferon-b 1a in paediatric multiple sclerosis: Design of a double-blind trial. Dev Med Child Neurol. 2014;56:39.	Kein Volltext
6	JA Cohen, F Barkhof, G Comi, HP Hartung, BO Khatri, X Montalban, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:402.	Andere Population
7	G Comi, F Patti, MA Rocca, FC Mattioli, MP Amato, P Gallo, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-	Andere Population

	month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). J Neurol. 2017;264:2436-2449.	
8	<i>T Chitnis, DL Arnold, B Banwell, W Bruck, A Ghezzi, G Giovannoni, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;379:1017-1027.</i>	Studie nicht ausgeschlossen

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

ClinicalTrials.gov

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	NCT03345940. Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta. Fingolimod Versus Dimethyl-fumarate in Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 17.11.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03345940	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
02	NCT03257358. Novartis Pharmaceuticals. A Study of Immune Phenotype Biomarkers in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) After Treatment With 0.5mg Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 14.08.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03257358	Keine RCT
03	NCT02408380. McGill University. Analysis of a Biomarker Signature in Patients With Multiple Sclerosis (MS) Treated With Gilenya (FTY720). Zuletzt aktualisiert: 03.04.2015; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02408380	Keine RCT
04	NCT02307838. Novartis Pharmaceuticals. Long-term Follow-up of Fingolimod Phase II Study Patients. Zuletzt aktualisiert: 23.03.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02307838	Keine RCT
05	NCT01317004. Novartis Pharmaceuticals. Patients With Relapse Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Candidates for MS Therapy Change. Zuletzt aktualisiert: 22.06.2015; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
06	NCT01534182. Novartis Pharmaceuticals. Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg	Patienten oder Studie nicht in der

	(EPOC). Zuletzt aktualisiert: 08.08.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182	Indikation oder Fragestellung
07	NCT01216072. Novartis Pharmaceuticals. 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. Zuletzt aktualisiert: 10.02.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
08	NCT01811290. Simnad, Virginia, M.D. A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 01.02.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01811290	Keine RCT
09	NCT02776072. Biogen. Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). Zuletzt aktualisiert: 23.03.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02776072	Keine RCT
10	NCT02277964. University Hospital, Basel. Disease Control in RRMS Transferring Treatment From Natalizumab to Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 14.09.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02277964	Keine RCT
11	NCT01199861. Novartis. Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). Zuletzt aktualisiert: 19.06.2012; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01199861	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
12	NCT01633112. Novartis Pharmaceuticals. MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone. Zuletzt aktualisiert: 07.06.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
13	NCT01127750. Novartis. Tolerability and Safety and Health Outcomes in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) Patients. Zuletzt aktualisiert: 23.02.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01127750	Keine RCT

14	NCT02325440. University Hospital Muenster. Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in RRMS Patients When Switching From Natalizumab to Gilenya. Zuletzt aktualisiert: 25.12.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02325440	Keine RCT
15	NCT00333138. Novartis. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). Zuletzt aktualisiert: 15.09.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00333138	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
16	NCT01592097. University of Southern California. Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya® (Fingolimod) in Hispanics With RRMS. Zuletzt aktualisiert: 03.05.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01592097	Keine RCT
17	NCT01499667. Novartis Pharmaceuticals. Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 08.08.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01499667	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
18	NCT01436643. Novartis Pharmaceuticals. Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression. Zuletzt aktualisiert: 25.09.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01436643	Keine RCT
19	NCT02137707. McGill University. Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With Gilenya. Zuletzt aktualisiert: 04.10.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02137707	Keine RCT
20	NCT01941004. Novartis Pharmaceuticals. Safety and Efficacy of Fingolimod in MS Patients in China. Zuletzt aktualisiert: 21.04.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01941004	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
21	NCT01497262. Novartis Pharmaceuticals. Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2015; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01497262	Keine RCT
22	NCT01981161. University Hospital, Toulouse. Difference in Efficacy of Natalizumab Versus Fingolimod for the Treatment of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 23.02.2017; abgerufen	Keine RCT

	am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01981161	
23	NCT02141022. Stony Brook University. Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya. Zuletzt aktualisiert: 10.05.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02141022	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
24	NCT02373098. Novartis Pharmaceuticals. Fingolimod Effect on Cytokine and Chemokine Levels. Zuletzt aktualisiert: 06.10.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02373098	Keine RCT
25	NCT02342704. Biogen. Impact of Natalizumab Versus Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Participants. Zuletzt aktualisiert: 09.06.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02342704	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
26	NCT01201356. Novartis Pharmaceuticals. Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 13.09.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01201356	Keine RCT
27	NCT00355134. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 07.08.2012; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00355134	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
28	NCT02769689. University Hospital, Clermont-Ferrand. Methylprednisolone During the Switch Between Natalizumab and Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 12.05.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02769689	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
29	NCT03243721. The Cleveland Clinic. Gilenya's Impact on Cognitive Function and Thalamic Volumes. Zuletzt aktualisiert: 08.11.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03243721	Keine RCT
30	NCT02021162. University at Buffalo. Effects of Gilenya (Fingolimod) on Thalamus Pathology and Cognitive Impairment in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 04.05.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02021162	Keine RCT

31	NCT00289978. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 11.04.2012; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00289978	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
32	NCT01709812. Novartis Pharmaceuticals. Effect of an Individualized Patient Support Program on Treatment Satisfaction in Fingolimod-treated Patients With RRMS. Zuletzt aktualisiert: 30.09.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01709812	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
33	NCT03216915. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Effects of Fingolimod on Heart Rhythm and Heart Rate Variability in Patients With Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 13.07.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03216915	Keine RCT
34	NCT02307877. University of Colorado, Denver. Comparison of Brain Atrophy Rates, Cognition, and Patient-Reported Outcomes in MS Patients Using Long-term Fingolimod and Glatiramer Acetate. Zuletzt aktualisiert: 26.10.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02307877	Keine RCT
35	NCT01281657. Novartis. Long Term Study of Fingolimod in MS Patients From the FTY Clinical Program. Zuletzt aktualisiert: 06.09.2012; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01281657	Keine RCT
36	NCT02241785. Biogen. Natalizumab as an Efficacy Switch in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis After Failure on Other Therapies. Zuletzt aktualisiert: 05.06.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02241785	Keine RCT
37	NCT00670449. Novartis. An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 04.09.2013; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00670449	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
38	NCT01442194. Novartis Pharmaceuticals. Safety Study in Patients With Multiple Sclerosis Treated Fingolimod or Other Approved Disease-modifying Therapies. Zuletzt aktualisiert: 14.08.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01442194	Keine RCT
39	NCT01790269. Charite University, Berlin. Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With	Keine RCT

	Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 22.12.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269	
40	NCT02575365. Novartis Pharmaceuticals. Effect of Fingolimod on Neurodegeneration. Zuletzt aktualisiert: 28.09.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02575365	Keine RCT
41	NCT00537082. Novartis. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 21.04.2011; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00537082	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
42	NCT02939079. Isfahan University of Medical Sciences. Evaluating of the Effect of Fingolimod With Fish Oil on Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. . Zuletzt aktualisiert: 19.10.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02939079	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
43	NCT00340834. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. Zuletzt aktualisiert: 21.09.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
44	NCT01705236. Novartis Pharmaceuticals. A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya®. Zuletzt aktualisiert: 25.07.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01705236	Keine RCT
45	NCT00662649. Novartis. Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 12.07.2012; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00662649	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
46	NCT01490840. Novartis Pharmaceuticals. Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 12.05.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01490840	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
47	NCT01310166. Novartis Pharmaceuticals. Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 18.11.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01310166	Keine RCT

48	NCT01420055. Novartis Pharmaceuticals. Fingolimod - Response According to Coping - Evaluation. Zuletzt aktualisiert: 18.11.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01420055	Keine RCT
49	NCT00731692. Novartis Pharmaceuticals. This Was an Open-label, Single-arm Extension Study (CFTY720D2306E1) to a Double-blind, Randomized Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Core Study (CFTY720D2306) in PPMS. Zuletzt aktualisiert: 14.06.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00731692	Keine RCT
50	NCT01704183. Kuopio University Hospital. Effect of Fingolimod on the Cardiac Autonomic Regulation in Patients With Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 08.05.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01704183	Keine RCT
51	NCT01623596. Novartis Pharmaceuticals. Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 12.01.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
52	NCT01285479. Novartis Pharmaceuticals. Pregnancy Registry Trial. Zuletzt aktualisiert: 14.08.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01285479	Keine RCT
53	NCT01755871. Heinrich-Heine University, Duesseldorf. Long-term Effect of Fingolimod on Circulating Immunocompetent Mononuclear Cells in Patients With Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 09.06.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01755871	Keine RCT
54	NCT01333501. Novartis Pharmaceuticals. Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms. Zuletzt aktualisiert: 21.03.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
55	NCT00273364. Northwestern University. Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. Zuletzt aktualisiert: 16.07.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
56	NCT03399981. Biogen. Tysabri Observational Cohort Study - Multiple Sclerosis (MS) Registries. Zuletzt aktualisiert:	Keine RCT

	26.06.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03399981	
57	NCT02720107. Novartis Pharmaceuticals. Follow up Study of Patients on Fingolimod Who Were Enrolled in the Original Biobank Study (CFTY720DDE01). Zuletzt aktualisiert: 31.03.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02720107	Keine RCT
58	NCT01578330. Novartis Pharmaceuticals. A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720. Zuletzt aktualisiert: 07.06.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01578330	Keine RCT
59	NCT01585298. Novartis Pharmaceuticals. STudy to vAlidate telemetRic ECG Systems for firsT Dose Administration of Fingolimod (START). Zuletzt aktualisiert: 01.03.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01585298	Keine RCT
60	NCT02139696. Turku University Hospital. Sphingosine-1 Phosphate -Receptor Targeting and Microglial Activation. Zuletzt aktualisiert: 10.05.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02139696	Keine RCT
61	NCT02048072. Jochen Vehoff. Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. Zuletzt aktualisiert: 29.04.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02048072	Keine RCT
62	NCT01498887. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. Zuletzt aktualisiert: 05.05.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887	Keine RCT
63	NCT01647880. Charite University, Berlin. MOdification of VIsual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). Zuletzt aktualisiert: 22.12.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
64	NCT01621269. Novartis Pharmaceuticals. ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. Zuletzt aktualisiert: 20.04.2017; abgerufen am:	Keine RCT

	04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269	
65	NCT02799199. CHU de Reims. Fingolimod Real World Experience: the French Grand-Est Cohort. Zuletzt aktualisiert: 14.06.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02799199	Keine RCT
66	NCT02225977. University of Southern California. Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya. Zuletzt aktualisiert: 22.08.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02225977	Keine RCT
67	NCT02232061. Novartis Pharmaceuticals. Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 14.08.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02232061	Keine RCT
68	NCT02335892. Novartis Pharmaceuticals. PROFILE - Evaluation of QoL and PRO Outcomes in Patients Taking Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 25.05.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02335892	Keine RCT
69	NCT03193866. Karolinska Institutet. COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 03.04.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03193866	Keine RCT
70	NCT02193217. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. A Phase 1 Study to Explore the Cardiac Pharmacodynamics of MT-1303. Zuletzt aktualisiert: 20.02.2015; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02193217	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
71	NCT03500328. Johns Hopkins University. Traditional Versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis Trial. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03500328	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
72	NCT00785083. Novartis. A Study of the Effect of FTY720 on Pulmonary Function in Patients With Moderate Asthma. Zuletzt aktualisiert: 18.11.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00785083	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
73	NCT03535298. The Cleveland Clinic. Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation Approaches for RRMS. Zuletzt aktualisiert: 14.09.2018; abgerufen am:	Patienten oder Studie nicht in der

	04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03535298	Indikation oder Fragestellung
74	NCT02490930. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. A Safety Study of Fingolimod With Radiation and Temozolomide in Newly Diagnosed High Grade Glioma. Zuletzt aktualisiert: 13.09.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02490930	Keine RCT
75	NCT01757691. Novartis Pharmaceuticals. Fingolimod (FTY720) in Acute Demyelinating Optic Neuritis (ADON). Zuletzt aktualisiert: 04.05.2015; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01757691	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
76	NCT02559765. University of Glasgow. Access, Use and Opinions of Physiotherapy and Rehabilitation Services of People With Progressive MS in the UK. Zuletzt aktualisiert: 13.05.2016; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT02559765	Keine RCT
77	NCT01795872. Bayer. Follow-up Study After 11 Years of Patients Who Were Included in the BENEFIT Trial (304747) With a First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 27.07.2015; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01795872	Keine RCT
78	NCT01892722. Novartis Pharmaceuticals. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.09.2018; abgerufen am: 08.10.2018; abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722	Studie nicht ausgeschlossen

ICTRP

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	NCT03243721. The Cleveland Clinic. Gilenya's Impact on Cognitive Function and Thalamic Volumes. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 28.09.2018; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03243721	Keine RCT
2	EUCTR2017-002634-24-SE. Karolinska Institutet. MultipleMS – a study with the aim to accelerate personalised medicine in multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 06.11.2017; abgerufen am: 28.09.2018; abrufbar unter:	Keine RCT

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002634-24-SE	
3	NCT03216915. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Effects of Fingolimod on Heart Rhythm and Heart Rate Variability in Patients With Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert:16.12.2017; abgerufen am: 28.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03216915	Keine RCT
4	NCT02799199. CHU de Reims. Fingolimod Real World Experience: the French Grand-Est Cohort. Zuletzt aktualisiert:27.06.2016; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799199	Keine RCT
5	NCT02776072. Biogen. Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). Zuletzt aktualisiert:16.12.2017; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02776072	Keine RCT
6	NCT03133403. Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy. Zuletzt aktualisiert:11.06.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133403	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
7	NCT02720107. Novartis Pharmaceuticals. Follow up Study of Patients on Fingolimod Who Were Enrolled in the Original Biobank Study (CFTY720DDE01). Zuletzt aktualisiert:16.12.2017; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02720107	Keine RCT
8	NCT02408380. McGill University. Analysis of a Biomarker Signature in Patients With Multiple Sclerosis (MS) Treated With Gilenya (FTY720). Zuletzt aktualisiert:13.04.2015; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408380	Keine RCT
9	NCT02373098. Novartis Pharmaceuticals. Fingolimod Effect on Cytokine and Chemokine Levels. Zuletzt aktualisiert:16.12.2017; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373098	Keine RCT
10	EUCTR2014-001012-19-NL. VU University Medical Center. Effects of fingolimod on advanced brain measures and clinical measures in multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:12.01.2015; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001012-19-NL	Keine RCT

11	EUCTR2013-005586-39-DE. Biogen Idec Research Limited. Natalizumab (BG00002) as an Efficacy Switch in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis (MS) after Failure on Other Therapies. Zuletzt aktualisiert:16.11.2015; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005586-39-DE	Keine RCT
12	NCT02241785. Biogen. Natalizumab as an Efficacy Switch in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis After Failure on Other Therapies. Zuletzt aktualisiert:16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02241785	Keine RCT
13	NCT02225977. University of Southern California. Assessing Induction of Type II (M2) Monocytes/Macrophages in Patients Receiving Gilenya. Zuletzt aktualisiert:03.09.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225977	Keine RCT
14	EUCTR2013-004622-29-IT. Biogen Idec Research Limited. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. Zuletzt aktualisiert:11.04.2016; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-IT	Dublette
15	EUCTR2013-004622-29-SE. Biogen Idec Research Limited. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. Zuletzt aktualisiert:08.08.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-SE	Dublette
16	EUCTR2013-004622-29-CZ. Biogen Idec Research Limited. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. Zuletzt aktualisiert:08.08.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-CZ	Dublette
17	EUCTR2013-004622-29-ES. Biogen Idec Research Limited. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. Zuletzt aktualisiert:04.07.2016;	Dublette

	abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-ES	
18	EUCTR2013-004622-29-DK. Biogen Idec Research Limited. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. Zuletzt aktualisiert: 08.08.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-DK	Dublette
19	EUCTR2013-004622-29-DE. Biogen Idec Research Limited. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. Zuletzt aktualisiert: 16.01.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
20	EUCTR2013-004622-29-GB. Biogen Idec Research Limited. Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System (CNS) Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects. Zuletzt aktualisiert: 03.04.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-GB	Dublette
21	NCT02342704. Biogen. Impact of Natalizumab Versus Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Participants. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02342704	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
22	EUCTR2014-001241-24-IT. Novartis Farma SpA. Long-term, multicenter study assessing long-term heart risks in patients treated with fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 26.02.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001241-24-IT	Keine RCT
23	EUCTR2014-001241-24-BE. Novartis Pharma Service AG. Long-term, multicenter study assessing long-term heart risks in patients treated with fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 13.06.2016; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001241-24-BE	Dublette

24	NCT02137707. McGill University. Biologic Basis for Multiple Sclerosis Disease Progression in RRMS Patients Treated With Gilenya. Zuletzt aktualisiert:16.12.2017; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02137707	Keine RCT
25	EUCTR2014-000296-12-FI. Turku University Hospital. N/A. Zuletzt aktualisiert:28.04.2014; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000296-12-FI	Keine RCT
26	EUCTR2013-002660-17-IT. Novartis Farma SpA. Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:11.04.2016; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-IT	Keine RCT
27	EUCTR2013-002660-17-PT. Novartis Pharma Services AG. Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:14.03.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-PT	Dublette
28	EUCTR2013-002660-17-DK. Novartis Pharma Services AG. Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:11.04.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002660-17-DK	Dublette
29	NCT02141022. Stony Brook University. Computerized Exercise Training for Cognitive Remediation in Adults With Multiple Sclerosis Treated With Gilenya. Zuletzt aktualisiert:23.05.2016; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141022	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
30	EUCTR2013-004616-21-DE. Universitätsklinikum Münster. 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. Zuletzt aktualisiert:14.03.2016; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004616-21-DE	Keine RCT
31	NCT02325440. University Hospital Muenster. Study to Assess Immune Function and MRI Disease Activity in RRMS Patients When	Keine RCT

	Switching From Natalizumab to Gilenya. Zuletzt aktualisiert:19.02.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02325440	
32	NCT02048072. Jochen Vehoff. Evaluation of the Autonomic Nervous System During First-dosing With 0.5mg of Fingolimod (Gilenya) in Patients With Relapsing-remitting MS. Zuletzt aktualisiert:19.10.2017; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048072	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
33	NCT02021162. University at Buffalo. Effects of Gilenya (Fingolimod) on Thalamus Pathology and Cognitive Impairment in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert:11.06.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021162	Keine RCT
34	NCT02002390. Tianjin Medical University General Hospital. Efficacy and Safety of FTY720 for Acute Stroke. Zuletzt aktualisiert:19.02.2015; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002390	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
35	EUCTR2013-004626-28-FI. Turku University Hospital. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? Zuletzt aktualisiert:23.12.2013; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI	Keine RCT
36	NCT02061137. University Hospital, Basel, Switzerland. Study to Assess Safety and Efficacy of Fingolimod in Children With Rett Syndrome. Zuletzt aktualisiert:25.06.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061137	Keine RCT
37	NCT01811290. Simnad, Virginia, M.D. A Pilot Study Assessing the Impact of Gilenya Therapy on Bone Density Change in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert:12.02.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811290	Keine RCT
38	EUCTR2012-005507-40-IT. NOVARTIS FARMA S.p.A. 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. Zuletzt aktualisiert:30.06.2014; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar	Keine RCT

	unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT	
39	EUCTR2011-005677-23-LT. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:03.07.2017; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-LT	Dublette
40	EUCTR2011-005677-23-ES. Novartis Farmaceutica S.A. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:15.07.2013; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-ES	Dublette
41	EUCTR2011-005677-23-IT. Novartis Farma. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:19.08.2013; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-IT	Dublette
42	EUCTR2011-005677-23-LV. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:14.09.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-LV	Dublette
43	EUCTR2011-005677-23-AT. Novartis Pharma Services AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert:22.05.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-AT	Dublette
44	EUCTR2011-005677-23-BG. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 29.05.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-BG	Dublette
45	EUCTR2011-005677-23-PL. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 05.06.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter:	Dublette

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-PL	
46	<i>NCT01892722. Novartis Pharmaceuticals. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 11.06.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892722</i>	Studie nicht ausgeschlossen
47	<i>EUCTR2011-005677-23-DE. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 23.07.2018; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-DE</i>	Studie nicht ausgeschlossen
48	EUCTR2011-005677-23-SK. Novartis Pharma Services AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 20.08.2018; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-SK	Dublette
49	EUCTR2011-005677-23-RO. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 09.03.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-RO	Dublette
50	EUCTR2011-005677-23-SE. Novartis Pharma Services AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 21.09.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-SE	Dublette
51	EUCTR2011-005677-23-GB. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 23.07.2018; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-GB	Dublette
52	EUCTR2011-005677-23-HR. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 03.07.2017; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter:	Dublette

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-HR	
53	EUCTR2011-005677-23-EE. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 12.12.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-EE	Dublette
54	EUCTR2011-005677-23-NL. Novartis Pharma Service AG. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 22.05.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-NL	Dublette
55	NCT01790269. Charite University, Berlin, Germany. Monitoring Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 08.01.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790269	Keine RCT
56	NCT01786174. Massachusetts General Hospital. Gilenya in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01786174	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
57	EUCTR2012-000411-91-DE. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 10.11.2014; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000411-91-DE	Keine RCT
58	EUCTR2012-002968-27-ES. Novartis Farmaceutica, S.A. A study to evaluate the effects of fingolimod treatment in patients with acute demyelinating optic neuritis. Zuletzt aktualisiert: 27.01.2014; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002968-27-ES	Dublette
59	EUCTR2012-002968-27-IT. Novartis Farma. A study to evaluate the effects of fingolimod treatment in patients with acute demyelinating optic neuritis. Zuletzt aktualisiert: 23.12.2013; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002968-27-IT	Dublette

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002968-27-IT	
60	EUCTR2012-002968-27-DE. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate the effects of fingolimod treatment in patients with acute demyelinating optic neuritis. Zuletzt aktualisiert: 16.06.2014; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002968-27-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
61	EUCTR2012-002968-27-GB. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate the effects of fingolimod treatment in patients with acute demyelinating optic neuritis. Zuletzt aktualisiert: 10.07.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002968-27-GB	Dublette
62	NCT01757691. Novartis Pharmaceuticals. Fingolimod (FTY720) in Acute Demyelinating Optic Neuritis (ADON). Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757691	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
63	NCT01779934. Novartis Pharmaceuticals. 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. Zuletzt aktualisiert: 14.03.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01779934	Keine RCT
64	EUCTR2012-000835-18-SE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 21.09.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-SE	Dublette
65	EUCTR2007-002627-32-GB. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 04.03.2013; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-GB	Dublette
66	EUCTR2012-000835-18-BE. Novartis Pharma AG. 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.	Dublette

	Zuletzt aktualisiert: 17.08.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-BE	
67	EUCTR2012-000835-18-FI. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 17.08.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-FI	Dublette
68	EUCTR2012-000835-18-ES. Novartis Farmaceutica S.A. 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. Zuletzt aktualisiert: 07.09.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-ES	Dublette
69	EUCTR2012-000835-18-IT. NOVARTIS FARMA. 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. Zuletzt aktualisiert: 22.12.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-IT	Dublette
70	EUCTR2012-000835-18-DE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.09.2013; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-DE	Dublette
71	EUCTR2012-000835-18-NL. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.02.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-NL	Dublette
72	EUCTR2012-000835-18-CZ. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 04.08.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-CZ	Dublette
73	EUCTR2012-000835-18-HU. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate how safe and effective 0.5 mg FTY720 is in delaying	Dublette

	disability progression if taken once daily, in patients with PPMS. Zuletzt aktualisiert: 17.08.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-HU	
74	EUCTR2012-000835-18-FR. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 12.09.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-FR	Dublette
75	PER-086-12. NOVARTIS BIOSCIENCES PERÚ S.A. 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. Zuletzt aktualisiert: 10.09.2018; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-086-12	Keine RCT
76	EUCTR2012-002637-11-DE. Novartis Pharma GmbH. A 6 months, multicenter study to evaluate the effect of an individualized patient support program on treatment satisfaction in Fingolimod (FTY720)-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 11.03.2013; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002637-11-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
77	EUCTR2012-000835-18-PL. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 28.09.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-PL	Dublette
78	EUCTR2012-000835-18-DK. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 23.05.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-DK	Keine RCT
79	JPRN-JapicCTI-121961. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Novartis Pharma K.K. A Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fingolimod 0.5 mg Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

	Polyradiculoneuropathy (CIDP). Zuletzt aktualisiert: 29.01.2018; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121961	
80	NCT01705236. Novartis Pharmaceuticals. A 3-year Multi-center Study to Describe Changes of OCT Parameters Under Treatment With Gilenya®. Zuletzt aktualisiert: 20.08.2018; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705236	Keine RCT
81	NCT01647880. Charite University, Berlin. MOdification of VIsual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). Zuletzt aktualisiert: 08.01.2018; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647880	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
82	EUCTR2011-004787-30-DE. Charite Universitaetsmedizin Berlin. Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®. Zuletzt aktualisiert: 30.05.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004787-30-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
83	NCT01592097. University of Southern California. Exploratory Study to Assess Clinical Response to Gilenya® (Fingolimod) in Hispanics With RRMS. Zuletzt aktualisiert: 11.06.2018; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592097	Keine RCT
84	NCT01621269. Novartis Pharmaceuticals. ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621269	Keine RCT
85	NCT01585298. Novartis Pharmaceuticals. SStudy to vAlidate telemetRic ECG Systems for firsT Dose Administration of Fingolimod (START). Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585298	Keine RCT
86	EUCTR2012-000653-32-DE. Novartis Pharma GmbH. A study to explore heart function during first dose administration of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000653-32-DE	Keine RCT

87	EUCTR2011-004160-30-GB. Novartis Pharma Service AG. A multi-center study to assess the safety, effectiveness and tolerance of a study drug FTY720 in patients with certain types of the eye disease uveitis (inflammation in the back of the eye). Zuletzt aktualisiert: 02.09.2013; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004160-30-GB	Dublette
88	EUCTR2011-004160-30-DE. Novartis Pharma Services AG. A multi-center study to assess the safety, effectiveness and tolerance of a study drug FTY720 in patients with certain types of the eye disease uveitis (inflammation in the back of the eye). Zuletzt aktualisiert: 04.08.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004160-30-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
89	NCT01791192. Novartis Pharmaceuticals. Study of FTY720 in Patients With Uveitis. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791192	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
90	NCT01578330. Novartis Pharmaceuticals. A 12 -Month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Health Outcomes of FTY720. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578330	Keine RCT
91	EUCTR2011-001437-16-DE. Novartis Pharma Services AG. A 3 year study to determine if optical coherence tomography can be used to measure disease progression in patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 25.09.2012; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE	Keine RCT
92	NCT02907281. Novartis Pharmaceuticals. Optical Coherence Tomography (OCT) Trial in Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02907281	Keine RCT
93	CTRI/2012/01/002326. Novartis Healthcare Private Limited. Relative bioavailability of fingolimod (2 Å?0.25 mg) vs. FMI, 0.5 mg capsule in healthy volunteers. Zuletzt aktualisiert: 11.09.2018; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002326	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
94	NCT01498887. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. Zuletzt aktualisiert:	Keine RCT

	16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498887	
95	EUCTR2011-003484-30-ES. Novartis Farmacéutica S.A. A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in naïve 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.. Zuletzt aktualisiert: 09.05.2016; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003484-30-ES	Keine RCT
96	EUCTR2011-002969-38-DE. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 24.07.2012; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002969-38-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
97	NCT01490840. Novartis Pharmaceuticals. Effect of Physical ACTivity in Fingolimod Treated patiEnts (PACE) With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490840	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
98	EUCTR2011-001692-39-DE. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 09.12.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001692-39-DE	Keine RCT
99	NCT01436643. Novartis Pharmaceuticals. Combination of Antidepressants and Fingolimod Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients With Depression. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436643	Keine RCT
100	EUCTR2011-001442-15-DE. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 27.01.2014; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-DE	oder Fragestellung
101	EUCTR2011-001442-15-ES. Novartis Farmacéutica, S.A. Estudio para evaluar el control de la enfermedad y la seguridad en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente que cambian el tratamiento previo con natalizumab por fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-ES	Dublette
102	EUCTR2011-001442-15-HU. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. . Zuletzt aktualisiert: 21.01.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-HU	Dublette
103	EUCTR2011-001442-15-CZ. Novartis Pharma Services AG. 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). Zuletzt aktualisiert: 28.01.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-CZ	Dublette
104	EUCTR2011-001442-15-GB. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 04.02.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-GB	Dublette
105	EUCTR2011-001442-15-AT. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 04.03.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-AT	Dublette
106	EUCTR2011-001442-15-GR. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 25.03.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-GR	Dublette

107	EUCTR2011-001442-15-FI. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS (relapsing remitting multiple sclerosis) switching from natalizumab to fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 30.03.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-FI	Dublette
108	EUCTR2011-001442-15-SE. Novartis Pharma Services AG. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 02.12.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-SE	Dublette
109	EUCTR2011-001442-15-IT. NOVARTIS FARMA. A study to evaluate disease control and safety in patients with RRMS switching from natalizumab to fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 25.03.2013; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-IT	Dublette
110	NCT01499667. Novartis Pharmaceuticals. Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01499667	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
111	EUCTR2011-001280-49-FR. Novartis Pharma S.A.S « GRACE : Gilenya® - Réponse Au Coping - Evaluation » Etude clinique menée dans plusieurs centres français, d'une durée de 4 mois, visant à comparer la réponse à l'initiation du traitement par fingolimod (Gilenya®) selon le profil d'anxiété chez des patients adultes présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente très active. Zuletzt aktualisiert: 19.02.2018; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001280-49-FR	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
112	NCT01310166. Novartis Pharmaceuticals. Biomarker Study After Initiation of Treatment With Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 28.11.2016; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01310166	Keine RCT
113	EUCTR2010-022066-28-DE. Novartis Pharma GmbH. A 6-month multicenter, single-arm, open-label study to investigate changes in biomarkers after initiation of treatment with 0.5 mg fingolimod	Keine RCT

	(FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 30.04.2018; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022066-28-DE	
114	EUCTR2010-024017-31-IT. NOVARTIS FARMA. 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 - GOLDEN. Zuletzt aktualisiert: 28.08.2014; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024017-31-IT	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
115	NCT01317004. Novartis Pharmaceuticals. Patients With Relapse Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Candidates for MS Therapy Change. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317004	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
116	EUCTR2010-023023-19-IT. NOVARTIS FARMA. 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. - ND. Zuletzt aktualisiert: 11.04.2016; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT	Dublette
117	EUCTR2010-023023-19-DE. Novartis Farma S.p.A. Study to compare the efficacy and safety of fingolimod and interferon-beta-1b in patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 14.12.2015; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
118	NCT01333501. Novartis Pharmaceuticals. Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms. . Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01333501	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
119	EUCTR2010-022066-28-DE. Novartis Pharma GmbH. A 6-month multicenter, single-arm, open-label study to investigate changes in	Keine RCT

	biomarkers after initiation of treatment with 0.5 mg fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 30.04.2018; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022066-28-DE	
120	NCT01216072. Novartis Pharmaceuticals. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216072	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
121	EUCTR2010-020515-37-FI. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety and tolerability study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 03.04.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FI	Dublette
122	EUCTR2010-020515-37-ES. Novartis Farmacéutica, S.A. Estudio multicéntrico, abierto, de un único grupo que evalúa la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de fingolimod 0,5 mg (FTY720) administrado por vía oral una vez al día en pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple - Zuletzt aktualisiert: 09.10.2012; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-ES	Dublette
123	EUCTR2010-020515-37-FR. Novartis Pharma Services AG. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 09.10.2012; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-FR	Dublette
124	EUCTR2010-020515-37-IT. NOVARTIS FARMA. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis - ND Zuletzt aktualisiert: 09.10.2012; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-IT	Dublette
125	EUCTR2010-020515-37-GR. Novartis Pharma Services AG. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term	Dublette

	safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 09.10.2012; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-GR	
126	EUCTR2010-020515-37-DK. Novartis Pharma Services AG. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 09.10.2012; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-DK	Dublette
127	EUCTR2010-020515-37-DE. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 17.05.2016; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-DE	Dublette
128	EUCTR2010-020515-37-AT. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 04.07.2016; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-AT	Dublette
129	EUCTR2010-020515-37-CZ. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety and tolerability study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-CZ	Keine RCT
130	EUCTR2010-020515-37-HU. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 05.03.2018; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-HU	Dublette
131	EUCTR2010-020515-37-IE. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety and tolerability study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt	Dublette

	aktualisiert: 30.04.2018; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-IE	
132	EUCTR2010-020515-37-GB. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety and tolerability study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. . Zuletzt aktualisiert: 13.06.2016; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-GB	Dublette
133	EUCTR2010-020515-37-NL. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety and tolerability study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 05.06.2018; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-NL	Dublette
134	EUCTR2010-020515-37-SE. Novartis Pharma Services AG. Long-term safety and tolerability study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 27.10.2014; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-SE	Dublette
135	EUCTR2010-020515-37-BE. Novartis Pharma Services AG. long-term safety, tolerability and efficacy study of 0.5 mg fingolimod once daily in patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 03.12.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-BE	Dublette
136	NCT01201356. Novartis Pharmaceuticals. Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 24.09.2018; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01201356	Keine RCT
137	EUCTR2010-019028-30-FI. Novartis Pharma Services AG. A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled 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. Zuletzt aktualisiert: 23.05.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-FI	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

138	EUCTR2010-019028-30-ES. Novartis Farmacéutica, S.A. Estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego, controlado con placebo de 3 meses de duración para evaluar el efecto del tratamiento con fingolimod en la respuesta inmune después de la vacuna para la gripe estacional y la dosis de recuerdo de vacuna antitetánica en pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple. Zuletzt aktualisiert: 23.05.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-ES	Dublette
139	EUCTR2010-019028-30-GB. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 23.05.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-GB	Dublette
140	EUCTR2010-019028-30-BE. Novartis Pharma Services AG. A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled 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. Zuletzt aktualisiert: 07.10.2014; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-BE	Dublette
141	EUCTR2010-019028-30-FR. Novartis Pharma Services AG. A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled 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. Zuletzt aktualisiert: 26.01.2015; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019028-30-FR	Dublette
142	NCT01199861. Novartis. Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199861	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

143	EUCTR2010-019029-32-HU. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-HU	Keine RCT
144	EUCTR2010-019029-32-IT. NOVARTIS FARMA. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-IT	Dublette
145	EUCTR2010-019029-32-GB. Novartis Pharma Services AG. 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 - ND. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-GB	Dublette
146	EUCTR2010-019029-32-PT. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-PT	Dublette
147	EUCTR2010-019029-32-ES. Novartis Farmacéutica, S.A. Ensayo clínico abierto, multicéntrico, de 4 meses de duración para evaluar la tolerabilidad, seguridad y resultados de salud de FTY720 en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-ES	Dublette
148	EUCTR2010-019029-32-IE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-IE	Dublette

149	EUCTR2010-019029-32-SE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 02.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-SE	Dublette
150	EUCTR2010-019029-32-FI. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-FI	Dublette
151	EUCTR2010-019029-32-AT. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-AT	Dublette
152	EUCTR2010-019029-32-DK. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-DK	Dublette
153	EUCTR2010-019029-32-NL. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-NL	Dublette
154	EUCTR2010-019029-32-GR. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-GR	Dublette

155	EUCTR2010-019029-32-CZ. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 17.12.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-CZ	Dublette
156	EUCTR2010-019029-32-SK. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 27.05.2013; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-SK	Dublette
157	EUCTR2010-019029-32-BE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 21.08.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-BE	Dublette
158	EUCTR2010-019029-32-DE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 22.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019029-32-DE	Dublette
159	NCT01127750. Novartis. Tolerability and Safety and Health Outcomes in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) Patients. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127750	Keine RCT
160	NCT00785083. Novartis. A Study of the Effect of FTY720 on Pulmonary Function in Patients With Moderate Asthma. Zuletzt aktualisiert: 28.11.2016; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00785083	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
161	NCT00731523. Novartis. Pharmacokinetics (PK) and Metabolism of FTY720 in Patients With Severe Renal Impairment and Healthy Matched Subjects. Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015; abgerufen am:	Keine RCT

	03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00731523	
162	EUCTR2008-002096-27-PL. Novartis Pharma Services AG. 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. - N/A. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-PL	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
163	EUCTR2008-002096-27-LT. Novartis Pharma Services AG. 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. - N/A. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-LT	Dublette
164	EUCTR2008-002096-27-AT. Novartis Pharma Services AG. 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 with optional extension phase - N/A. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-AT	Dublette
165	EUCTR2008-002096-27-GB. Novartis Pharma Services AG. 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. - N/A. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-GB	Dublette
166	NCT00670449. Novartis. An Extension Study of the Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00670449	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

167	EUCTR2007-002627-32-CZ. Novartis Pharma Services AG. efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 06.01.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-CZ	Dublette
168	EUCTR2007-002627-32-BE. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 17.08.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-BE	Dublette
169	EUCTR2007-002627-32-HU. Novartis Pharma AG. A double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, 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. Zuletzt aktualisiert: 01.12.2014; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-HU	Dublette
170	EUCTR2007-002627-32-DK. Novartis Pharma AG. A study to evaluate how safe and effective 0.5 mg fingolimod is in delaying disability progression if taken once daily, in patients with PPMS. Zuletzt aktualisiert: 06.01.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-DK	Dublette
171	EUCTR2007-002627-32-ES. Novartis Farmacéutica S.A. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos, para comparar la eficacia y seguridad de 1,25 mg FTY720 administrado por vía oral una vez al día versus placebo en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva. Zuletzt aktualisiert: 16.02.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-ES	Dublette
172	EUCTR2007-002627-32-FI. Novartis Pharma AG. 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 - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 02.03.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter:	Dublette

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-FI	
173	EUCTR2007-002627-32-NL. Novartis Pharma AG. A clinical study in which the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 versus placebo is evaluated vluated in patients with primary progressive multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 10.07.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-NL	Dublette
174	EUCTR2007-002627-32-SE. Novartis Services Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 28.09.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-SE	Dublette
175	EUCTR2007-002627-32-DE. Novartis Pharma Services AG. 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. - efficacy and safety of 0.5 mg fingolimod in patients with primary progressive multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 07.09.2015; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
176	EUCTR2007-002627-32-IT. NOVARTIS FARMA. A double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 1.25mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis - ND. Zuletzt aktualisiert: 14.09.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-IT	Dublette
177	EUCTR2012-000835-18-GB. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 04.08.2015; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-GB	Dublette
178	EUCTR2007-002627-32-FR. Novartis Pharma AG. A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study	Dublette

	comparing the efficacy and safety of 1.25mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 08.08.2016; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002627-32-FR	
179	NCT00731692. Novartis Pharmaceuticals. This Was an Open-label, Single-arm Extension Study (CFTY720D2306E1) to a Double-blind, Randomized Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Core Study (CFTY720D2306) in PPMS. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00731692	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
180	EUCTR2007-001714-16-GB. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001714-16-GB	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
181	EUCTR2007-004122-24-SE. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-SE	Dublette
182	EUCTR2007-004122-24-GB. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-GB	Dublette
183	EUCTR2007-004122-24-FI. Novartis Pharma AG. 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.	Dublette

	Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-FI	
184	EUCTR2007-004122-24-NL. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-NL	Dublette
185	EUCTR2007-004122-24-CZ. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-CZ	Dublette
186	EUCTR2007-004122-24-BE. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 21.10.2013; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-BE	Dublette
187	EUCTR2007-004122-24-SK. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 03.02.2014; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-SK	Dublette
188	EUCTR2007-004122-24-FR. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 26.01.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-FR	Dublette

	unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-FR	
189	EUCTR2007-004122-24-HU. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-HU	Dublette
190	EUCTR2007-004122-24-DE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 04.03.2013; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
191	EUCTR2007-004122-24-IE. Novartis Pharma AG. An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 0,5 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-IE	Dublette
192	EUCTR2007-004122-24-EE. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-EE	Dublette
193	EUCTR2007-004122-24-GR. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-GR	Dublette

194	NCT00662649. Novartis. Long-term Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00662649	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
195	NCT00537082. Novartis. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537082	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
196	NCT00416845. Novartis. Effects of FTY720 on Heart and Lung Functions in Healthy Volunteers. Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00416845	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
197	NCT00355134. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00355134	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
198	NCT00340834. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00340834	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
199	NCT00333138. Novartis. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00333138	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
200	EUCTR2006-000704-17-GB. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2302 & E1. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-GB	Dublette

201	EUCTR2006-000704-17-DE. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2302. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
202	EUCTR2006-000704-17-HU. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2302. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-HU	Dublette
203	EUCTR2006-000704-17-AT. Novartis Pharma Services AG. 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. - D2302. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-AT	Dublette
204	EUCTR2006-000704-17-GR. Novartis Pharma Services AG. 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. - D2302. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-GR	Dublette
205	EUCTR2006-000704-17-PT. Novartis Pharma Services AG. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and	Dublette

	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 - D2302. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-PT	
206	EUCTR2006-000704-17-BE. Novartis Pharma Services AG. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of two doses of fingolimod FTY720 0.5 mg and 1.25 mg administered orally once daily versus interferon beta-1a Avonex administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis - D2302. Zuletzt aktualisiert: 11.08.2014; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-BE	Dublette
207	EUCTR2006-000704-17-IT. NOVARTIS FARMA. 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 - D2302. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-IT	Dublette
208	EUCTR2006-000704-17-ES. Novartis Farmacéutica, S.A. Estudio internacional multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, con control activo y de 12 meses de duración para comparar la eficacia y seguridad de 0.5 mg y 1.25 mg de fingolimod (FTY720) administrado por vía oral una vez al día respecto a interferon Beta-1a (Avonex®) administrado por vía i.m una vez a la semana, en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente - D2302. Zuletzt aktualisiert: 16.02.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-ES	Dublette
209	EUCTR2005-000350-69-DE. Novartis Pharma Services AG. 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.	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

	Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000350-69-DE	
210	EUCTR2004-000655-41-ES. Novartis Farmacéutica S.A. A one-year, 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000655-41-ES	Keine RCT
211	EUCTR2005-000365-19-SE. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2301. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-SE	Dublette
212	EUCTR2005-000365-19-FI. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2301. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-FI	Dublette
213	EUCTR2005-000365-19-GR. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2301. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-GR	Dublette
214	EUCTR2005-000365-19-CZ. Novartis Pharma AG. 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 - D2301. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter:	Dublette

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-CZ	
215	EUCTR2005-000365-19-HU. Novartis Pharma AG. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-HU	Dublette
216	EUCTR2005-000365-19-IE. Novartis Pharma Services AG. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-IE	Dublette
217	EUCTR2005-000365-19-GB. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-GB	Dublette
218	EUCTR2005-000365-19-EE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-EE	Dublette
219	EUCTR2005-000365-19-DE. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2301. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-DE	
220	EUCTR2005-000365-19-LT. NovartisPharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-LT	Dublette
221	EUCTR2005-000365-19-SK. Novartis Pharma Services AG. 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 - D2301. Zuletzt aktualisiert: 27.02.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-SK	Dublette
222	NCT00239785. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of FTY720 in de Novo Adult Renal Transplant Recipients. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239785	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
223	NCT00239798. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of FTY720 in de Novo Adult Renal Transplant Recipients. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239798	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
224	NCT00239876. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of FTY720 in de Novo Adult Renal Transplant Recipients. Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239876	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
225	NCT00239902. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of FTY720 in de Novo Adult Renal Transplant Recipients. Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239902	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
226	NCT00239863. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of FTY720 Versus Mycophenolate Mofetil (MMF, Roche Brand) in de Novo Adult Renal Transplant Recipients. Zuletzt aktualisiert:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation

	16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239863	oder Fragestellung
227	NCT00239811. Novartis Pharmaceuticals. Long Term Efficacy and Safety of FTY720 in de Novo Adult Renal Transplant Recipients. Zuletzt aktualisiert: 19.02.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239811	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
228	EUCTR2004-004958-63-DE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004958-63-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
229	EUCTR2004-004377-28-SE. Novartis Pharma AG. A two years 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 vs mycophenolate mofetil combined with full dose Neoral and corticosteroids in de novo adult renal transplant recipients. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004377-28-SE	Dublette
230	EUCTR2004-000664-27-ES. Novartis Farmaceutica S.A. 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 - Effect of FTY720 on chronic Hepatitis C in patients non-responsive/intolerant of IFN-based antivira. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000664-27-ES	Keine RCT
231	NCT00099801. Novartis Pharmaceuticals. Safety and Efficacy of FTY720 in Adult Patients Who Receive a Kidney Transplant. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099801	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

232	EUCTR2004-004958-63-IT. NOVARTIS FARMA. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004958-63-IT	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
233	NCT00099736. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients Who Receive a Kidney Transplant. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099736	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
234	NCT00099749. Novartis Pharmaceuticals.. Safety and Efficacy of FTY720 in Adult Patients Who Receive a Kidney Transplant. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00099749	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
235	NCT00098735. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of FTY720 in Patients Who Receive a Kidney Transplantation. Zuletzt aktualisiert: 28.11.2016; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098735	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
236	EUCTR2004-000587-26-HU. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.03.2015; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000587-26-HU	Dublette
237	EUCTR2004-000587-26-DE. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

	//apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000587-26-DE	
238	EUCTR2004-000587-26-IT. NOVARTIS FARMA. 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. Zuletzt aktualisiert: 19.03.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000587-26-IT	Dublette

PharmNet.Bund

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	2013-004622-29. Biogen Idec Research Limited. 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. 2013-004622-29. Zuletzt aktualisiert: 19.11.2015; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
2	2013-004616-21. Universitätsklinikum Münster. 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). Zuletzt aktualisiert: 12.02.2016; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Keine RCT
3	2011-004160-30. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 15.11.2013; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
4	2012-002968-27. Novartis Pharma Services AG. 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.	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

	Zuletzt aktualisiert: 07.05.2014; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	
5	2012-000411-91. Charité - Universitätsmedizin Berlin. 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. Zuletzt aktualisiert: 13.02.2013; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Keine RCT
6	2012-000835-18. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 04.05.2015; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Keine RCT
7	2012-002637-11. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 25.02.2013; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
8	2011-005280-24. Novartis Pharma Services AG. 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). Zuletzt aktualisiert: 01.09.2016; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
9	2011-004787-30. Charite Universitaetsmedizin Berlin. Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®. Zuletzt aktualisiert: 04.04.2016; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
10	2012-000653-32. Novartis Pharma GmbH. 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). Zuletzt aktualisiert: 12.12.2016; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Keine RCT
11	2012-001002-15. STZ Neuroimmunology. Cell type-specific analysis of the mRNA and miRNA expression in blood samples	Keine RCT

	of multiple sclerosis patients before and during immune-modulatory treatment. 2012-001002-15. Zuletzt aktualisiert: 17.04.2014; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	
12	2010-023023-19. NovartisFarmaSpA. 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. Zuletzt aktualisiert: 01.09.2015; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
13	2011-002969-38. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 14.07.2014; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
14	2011-001442-15. Novartis Pharma Services AG. 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). Zuletzt aktualisiert: 29.11.2012; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
15	2011-001692-39. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.09.2013; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Keine RCT
16	2010-022066-28. Novartis Pharma GmbH. A 6-month multicenter, single-arm, open-label study to investigate changes in biomarkers after initiation of treatment with 0.5 mg fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 11.07.2012; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Keine RCT
17	2010-020515-37. Novartis Pharma Services AG. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety and	Keine RCT

	tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 13.09.2010; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	
18	2010-019029-32. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 13.10.2011; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Keine RCT
19	2007-002627-32. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 18.12.2014; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
20	2006-000704-17. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 26.07.2011; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
21	2005-000365-19. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 29.07.2009; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
22	2005-000350-69. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 09.05.2006; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
23	2004-004958-63. Novartis Pharma Services AG. A two-year extension to a one-year, multicenter, partially blinded, double-dummy, randomized study to evaluate the efficacy and safety of	Patienten oder Studie nicht in der

	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. Zuletzt aktualisiert: 21.09.2005; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Indikation oder Fragestellung
24	2007-004122-24. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 14.06.2011; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
25	2011-005677-23. Novartis Pharma Service AG. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active-controlled Core Phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod Extension Phase. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2013; abgerufen am: 13.10.2018; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de	Studie nicht ausgeschlossen

EU-CTR

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
01	2014-001241-24. Novartis Farma SpA. Long-term, open-label, multicenter study assessing long-term cardiovascular risks in patients treated with fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 14.07.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001241-24	Keine RCT
02	2011-001442-15. Novartis Pharma Services AG. 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). Zuletzt aktualisiert: 29.11.2012; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001442-15	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
03	2011-004160-30. Novartis Pharma Services AG. A multicenter, randomized, active-controlled study to assess the safety,	Patienten oder Studie nicht in

	tolerability, and efficacy of FTY720 in patients with acute, noninfectious intermediate, posterior and pan uveitis. Zuletzt aktualisiert: 10.10.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004160-30	der Indikation oder Fragestellung
04	2012-002637-11. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 25.02.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002637-11	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
05	2010-020515-37. Novartis Pharma Services AG. A single arm, open-label, multicenter study evaluating the long-term safety and tolerability of 0.5 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 13.09.2010; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020515-37	Keine RCT
06	2012-000835-18. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 26.02.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000835-18	Keine RCT
07	2013-004616-21. Universitätsklinikum Münster. 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). Zuletzt aktualisiert: 12.02.2016; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21	Keine RCT
08	2012-005507-40. NOVARTIS FARMA S.p.A. An open-label, single arm study to provide access to fingolimod to MS patients who completed fingolimod phase IIb 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. Zuletzt aktualisiert: 13.02.2013; abgerufen am: 06.10.2018;	Keine RCT

	abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005507-40	
09	2011-002969-38. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 14.07.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002969-38	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
10	2007-002627-32. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 18.12.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002627-32	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
11	2011-001280-49. Novartis Pharma S.A.S « GRACE : Gilenya® - Réponse Au Coping - Evaluation » Etude multicentrique de phase IV, prospective, en ouvert, d'une durée de 4 mois, visant à comparer la réponse à l'initiation du fingolimod ((Gilenya®) selon le profil de « coping » chez des patients adultes présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente très active en France. Zuletzt aktualisiert: 29.06.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001280-49	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
12	2012-000653-32. Novartis Pharma GmbH. 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). Zuletzt aktualisiert: 12.12.2016; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000653-32	Keine RCT
13	2010-023023-19. NovartisFarmaSpA. 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. Zuletzt aktualisiert: 01.09.2015; abgerufen am:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

	06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19	
14	2010-022066-28. Novartis Pharma GmbH. A 6-month multicenter, single-arm, open-label study to investigate changes in biomarkers after initiation of treatment with 0.5 mg fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 11.07.2012; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022066-28	Keine RCT
15	2012-002968-27. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 07.05.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002968-27	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
16	2011-004787-30. Charite Universitaetsmedizin Berlin. Modification of the visual outcome after optic neuritis in CIS or MS by Gilenya®. Zuletzt aktualisiert: 04.04.2016; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004787-30	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
17	2011-005280-24. Novartis Pharma Services AG. 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). Zuletzt aktualisiert: 01.09.2016; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005280-24	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
18	2012-000411-91. Charité - Universitätsmedizin Berlin. 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. Zuletzt aktualisiert: 13.02.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000411-91	Keine RCT
19	2014-001012-19. VU University Medical Center. Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 17.12.2014; abgerufen am:	Keine RCT

	06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19	
20	2004-004377-28. Novartis Pharma AG. 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, in de novo adult renal transplant recipients. Zuletzt aktualisiert: 27.05.2006; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004377-28	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
21	2005-000350-69. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 09.05.2006; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000350-69	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
22	2004-000587-26. Novartis Pharma Services AG. 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 steroid. Zuletzt aktualisiert: 09.09.2005; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000587-26	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
23	2004-004958-63. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 04.08.2005; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004958-63	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
24	2011-000770-60. NOVARTIS FARMA. “An open-label, multi-center, expanded access study with fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis for whom no suitable therapy exists”. Zuletzt aktualisiert: 01.09.2011; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000770-60	Keine RCT

25	2013-005586-39. Biogen Idec Research Limited. 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). Zuletzt aktualisiert: 01.09.2011; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005586-39	Keine RCT
26	2015-000137-78. SALK - Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken Betriebsges. m.b.H., Christian-Doppler-Klinik, UK für Neurologie der PM. U Randomised, double-blind, cross-over phase II study with intravenous autologous mesenchymal stem cells vs. placebo for multiple sclerosis patients in Austria (MESEMS Austria). . Information not available in EudraCT; Zuletzt aktualisiert: 09.02.2016; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000137-78	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
27	2014-000296-12. Turku University Hospital. Voidaanko S1P-reseptoreihin vaikuttamalla vähentää mikrogliia-solukon aktiivisuutta ms-potilaan aivoissa? Zuletzt aktualisiert: 15.04.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000296-12	Keine RCT
28	2009-011888-37. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 23.07.2010; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011888-37	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
29	2011-002178-22. Avanir Pharmaceuticals, Inc. 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. Zuletzt aktualisiert: 26.09.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002178-22	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
30	2017-004100-22. Osmotica Pharmaceutical US LLC. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Study to Investigate the Safety and Efficacy of Arbaclofen Extended-Release Tablets for the Treatment of Spasticity in	Patienten oder Studie nicht in der Indikation

	Patients with Multiple Sclerosis (Study OS440-3004). Zuletzt aktualisiert: 16.03.2018; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004100-22	oder Fragestellung
31	2017-004101-40. Osmotica Pharmaceutical US LLC. An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety of Arbaclofen Extended-Release Tablets in Multiple Sclerosis Patients with Spasticity (Study OS440-3005). Zuletzt aktualisiert: 23.03.2018; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004101-40	Keine RCT
32	2013-004450-21. Merck Serono S.p.A. 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 syndrome and patient perceived invisible symptoms in subjects with relapsing multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 07.02.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004450-21	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
33	2017-001362-25. Helse Bergen HF, Haukeland University Hospital. Randomized autologous hematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab for patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 27.06.2018; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001362-25	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
34	2013-001656-35. Biogen Idec Research Limited. 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). Zuletzt aktualisiert: 07.04.2018; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001656-35	Keine RCT
35	2010-019029-32. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 13.10.2011; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019029-32	Keine RCT

36	2007-001714-16. Novartis Pharma AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2008; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001714-16	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
37	2006-000704-17. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 26.07.2011; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
38	2005-000365-19. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 29.07.2009; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000365-19	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
39	2011-003484-30. Novartis Farmacéutica S.A. A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to assess the efficacy of fingolimod in naïve patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or.... . Zuletzt aktualisiert: 12.4.2012; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30	Keine RCT
40	2010-019028-30. Novartis Pharma Services AG. A 3-month blinded, randomized, multicenter, placebocontrolled 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. Zuletzt aktualisiert: 17.05.2011; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019028-30	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
41	2010-024017-31. NOVARTIS FARMA. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate	Patienten oder Studie nicht in

	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. Zuletzt aktualisiert: 15.03.2011; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024017-31	der Indikation oder Fragestellung
42	2008-002096-27. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 28.11.2008; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002096-27	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
43	2012-002694-66. Sakari Simula. Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in MS-patients. Zuletzt aktualisiert: 12.10.2012; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002694-66	Keine RCT
44	2013-002660-17. Novartis Farma SpA. Long-term follow-up at 10-years of patients enrolled in the fingolimod Phase II program in relapsing multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 02.12.2015; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002660-17	Keine RCT
45	2011-001692-39. Novartis Pharma GmbH. 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. Zuletzt aktualisiert: 02.09.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39	Keine RCT
46	2012-004165-41. Northwestern University. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. Zuletzt aktualisiert: 04.11.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004165-41	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

47	2007-004122-24. Novartis Pharma Services AG. 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. Zuletzt aktualisiert: 22.07.2008; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004122-24	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
48	2013-004622-29. Biogen Idec Research Limited. 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. 2013-004622-29. Zuletzt aktualisiert: 23.02.2015; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
49	2004-000664-27. Novartis Farmaceutica S.A. 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. Zuletzt aktualisiert: 11.05.2005; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000664-27	Keine RCT
50	2017-002634-24. Karolinska Institutet. MultipleMS – Multiple-omics approach to accelerate personalised medicine in a prospective cohort of newly diagnosed MS and CIS patients. Zuletzt aktualisiert: 29.09.2017; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002634-24	Keine RCT
51	2004-000655-41. Novartis Farmacéutica S.A. A one-year, 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. Zuletzt aktualisiert: 01.12.2005; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000655-41	Keine RCT
52	2011-001437-16. Novartis Pharma Services AG. A 3-year, multicenter study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.09.2012; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter:	Keine RCT

	//www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-001437-16	
53	2013-004626-28. Turku University Hospital. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? Zuletzt aktualisiert: 20.12.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-004626-28	Keine RCT
54	2014-000728-97. Academic MS Center Limburg. Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis; a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. . Information not available in EudraCT; Zuletzt aktualisiert: 08.05.2014; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2014-000728-97	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
55	2011-005677-23. Novartis Pharma Service AG. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active-controlled Core Phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod Extension Phase. Zuletzt aktualisiert: 16.12.2013; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005677-23/DE	Studie nicht abgeschlossen

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 4-92 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 4-92 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PARADIGMS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In der Kernphase der PARADIGMS-Studie (doppelblinde Phase) wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod (Gilenya®) im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. (Avonex®) bei pädiatrischen Patienten mit RMS über bis zu 24 Monate untersucht. Langzeitdaten wurden bzw. werden in einer offenen Extensionsphase erhoben. Primäres Studienziel: Untersuchung der Wirksamkeit von Fingolimod im Vergleich mit der intramuskulären Gabe von Interferon-beta 1a (IFN-beta 1a) hinsichtlich der Verringerung der Häufigkeit der Schübe. Bewertet wurde dies durch die jährliche Schubrate (ARR; Annualized relapse rate) bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten im Alter von 10 bis < 18 Jahren, die über bis zu 24 Monate behandelt wurden. Wesentliches sekundäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. hinsichtlich der Reduzierung der Anzahl neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen (n/ne T2) bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten im Alter von 10 bis < 18 Jahren, die über bis zu 24 Monate behandelt wurden. Weitere sekundäre Ziele: • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i. m. bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten. • Untersuchung der Wirkung von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i. m. bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten hinsichtlich anderer schubbezogener Parameter: ○ Zeit bis zum ersten Schub. ○ Anteil schubfreier Patienten. • Untersuchung der Wirkung von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i. m. bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten hinsichtlich Gd-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		anreichernder T1-Läsionen in einem MRT des Gehirns. • Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Fingolimod und Fingolimod-P bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten, die bis zu 24 Monate behandelt wurden. • Untersuchung der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Beziehung in wesentlichen Endpunkten zur Wirksamkeit und Endpunkten zur Sicherheit bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten, die bis zu 24 Monate behandelt wurden. Als explorative Ziele werden beschrieben: • Untersuchung der Wirkung von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i. m. in anderen MRT-Messungen, einschließlich der hyperintensen T2- und der hypointensen T1-Läsionsvolumen, der neuen Anzahl von hypointensen T1-Läsionen, der Anzahl der CUA-Läsionen (Combined unique active) und der Veränderung des Gehirnvolumens bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten. • Untersuchung der Wirkung von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i. m. hinsichtlich der Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter in der Untergruppe der präpubertären Kinder mit MS-Erkrankung. • Untersuchung der Wirkung von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i. m. hinsichtlich der körperlichen und geschlechtlichen Entwicklung bei Kindern / heranwachsenden MS-Patienten, die bis zu 24 Monate behandelt wurden. • Untersuchung der Wirkung von Fingolimod im Vergleich mit IFN-beta 1a i. m. in kognitiven Messverfahren und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der PARADIGMS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie mit einer Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten mit einer anschließenden offenen Extensionsphase. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg und INF-beta 1a 30 µg i. m. randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen des Prüfplans wurden in sieben Amendments dokumentiert. Die wesentlichen Inhalte waren: Amendment 1 (13.06.2012): Umsetzung von Empfehlungen und Anträgen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) hinsichtlich des Protokolldesigns. Außerdem Anpassung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolls an das damals aktuelle Label Fingolimod (Gilenya®). Zu diesem Zeitpunkt waren noch keine Patienten rekrutiert. Hauptänderungen: • Änderung des Studiendesigns von Open-Label / einfach verblindet hin zu doppelt verblindet / Double-Dummy-Verfahren zur Reduzierung möglicher Verzerrungen. • Spezifizierung, dass die gekoppelte pharmakokinetische Beurteilung der Spiegel der Fingolimod-Konzentration für alle Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg zu Monat 1 vorgenommen werden soll. Ziel: Bestimmung, ob eine individuelle Erhöhung der Dosis (von 0,25 mg auf 0,5 mg) notwendig ist (nun basierend auf individuellen Konzentrationsspiegeln statt auf pharmakokinetischen Ergebnissen aus einer anfänglichen Subgruppe mit sechs Patienten dieser Gewichtsklasse). • Anpassung an das überarbeitete Label von Fingolimod: (1) spezifische Ausschlusskriterien, (2) Auflistung der nicht erlaubten Begleitmedikationen, (3) Anleitung zum Sicherheitsmonitoring (Auswahl) und (4) potenzielle Arzneimittelwechselwirkung bei der begleitenden Anwendung von systemischem Ketoconazol. • Zusätzliches Monitoring der Erstdosis nach sechs Stunden für Patienten, die bestimmte Kriterien (siehe Studienbericht 9.8) erfüllen. Amendment 2 (11.07.2013): Implementierung der Empfehlungen der nationalen Gesundheitsbehörden, der Rückmeldungen von Prüfern und der Empfehlungen von Spezialisten aus den Disziplinen Kinderinfektionskrankheiten und pädiatrische Kardiologie. Hauptänderungen: • Modifizierung der Richtlinien für das Monitoring der Erstdosis beziehend auf lokale oder regionale Produktinformationen zu Gilenya® für Erwachsene. • Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Herz, Leber, Lunge, Augen) bis zum Abheilen oder zur Stabilisierung. • Einbezug der Compliancebewertung. • Einbezug des Pubertätsstatus als Kovariate in den statistischen Analysen. • Klärung der Ausschlusskriterien und der Richtlinien zum Sicherheitsmonitoring bezüglich der Bewertung von Infektionen, kardialen Effekten der Erstdosierung sowie der Leberfunktion. Darüber hinaus Kriterien zum Absetzen der Studienmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderungen bezüglich EKG-/QTc-Befunden, Schwangerschaft und der Bewertung der Selbstmordneigung. • Implementierung einer optionalen, umfassenden kognitiven Testbatterie, wie von der IPMSSG (International Pediatric MS Study Group) empfohlen. Amendment 3 (14.07.2014): Auf Antrag der Gesundheitsbehörde der Russischen Föderation zur Klärung der Spanne des Eintrittsalters für Patienten, die in Russland rekrutiert wurden. Hier Modifikation des Einschlusskriteriums 2 (Details siehe Studienbericht 9.8). Amendment 4 (23.10.2014): Änderungen basierend auf Feedbacks der Studienberatungsgruppe, von Experten für Infektionskrankheiten, von Prüfern, die Patienten in die Studie aufnahmen, sowie auf Basis von Beiträgen von Gesundheitsbehörden. Hauptänderungen: • Ausweitung der Einschlusskriterien für die aktive Krankheit, basierend auf vorherigen Schüben. Ziel: Zusätzlicher Einschluss von Patienten mit Hinweis auf eine aktive Erkrankung, allein basierend auf jüngsten MRT-Aktivitäten (Vorhandensein Gd-anreichernder Läsionen binnen sechs Monaten vor Randomisierung). • Anpassung des Ausschlusskriteriums für positive Antikörper für das Varizella-Zoster-Virus (VZV), Masern, Mumps, Röteln, Diphtherie, Keuchhusten und Tetanus (falls akzeptable Immunitätshinweise zur Bestimmung des Immunstatus des Patienten vorliegen). • Streichung des Ausschlusskriteriums für Patienten, die positiv auf Interferon-beta-Antikörper getestet wurden. • Überarbeitung des Ausschlusskriteriums für vorherige immunsupprimierende/immunmodulatorische Behandlungen. Ziel: Senkung der Zahl ausgeschlossener vorheriger Behandlungen und Spezifizierung der Auswaschphasen auf das jeweils notwendige Maß. • Streichung des Protokollausschlusses einer vorherigen Anwendung von Dimethylfumarat, um damit zu ermöglichen, dass Dimethylfumarat bis zum Beginn der Gabe der Studienmedikation gegeben werden kann, und zwar ohne notwendige Auswaschphase.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Überarbeitung des Ausschlusskriteriums bezüglich Leberenzymen. Ziel: Engere Anpassung an die klinische Erfahrung mit Fingolimod. • Zur besseren Übersichtlichkeit wurden alle zwingenden ‚Muss‘-Kriterien für ein Absetzen der Studienmedikation an einer einzigen Stelle im Protokoll zusammengefasst. • Aktualisierung der Appendix 3 zu den Richtlinien für das Sicherheitsmonitoring. • Ergänzung von Berichten eines zentralen MRT-Prüfers zu anhaltenden Aktivitäten im MRT, damit die Prüfer benachrichtigt werden, wenn Patienten im Studienverlauf signifikante Läsionsaktivitäten im MRT zeigen. • Streichung der notwendigen Röntgenuntersuchung des Brustraums. Grund: Bedenken über unnötige Exposition auf Röntgenstrahlung. Amendment 5 (16.06.2015) Details für die fünfjährige Extensionsphase der Studie, die Teil der Gesamtstudie ist. Patienten, die die zweijährige Kernphase abgeschlossen haben (unter Studienmedikation oder bereits abgesetzt), können an der fünfjährigen Extensionsphase teilnehmen. Zu diesem Amendment gehören auch Aktualisierungen zur Sicherheit aus der Prüferbroschüre (Version 18), um damit zusätzliche Richtlinien für das Sicherheitsmonitoring hinsichtlich opportunistischer Infektionen (z. B. Kryptokokkose) und basalem Zellkarzinom festzulegen. Amendment 6 (22.08.2016) Klarstellungen hinsichtlich der Beendigung der Studie. Hierdurch möglich wurden die Beendigung der Studie als Ganzes (sowohl Kern- als auch Extensionsphasen) oder aber die singuläre Beendigung entweder der Kern- oder der Extensionsphase. Die in diesem Amendment beschriebenen Änderungen waren nicht substanziell, eine Freigabe durch IRB/IEC war vor Implementierung nicht notwendig. Amendment 7 (16.11.2016) Modifikation der festgesetzten zweijährigen Studiendauer hin zu einem informationsbasierten, flexiblen Design von bis zu zwei Jahren Dauer; Bedingung: die BSSR (Blinded sample size re-estimation; <i>Verblindete Fallzahlneuberechnung</i>) zu Jahresanfang 2017 gibt Rückschluss darauf, dass die angestrebte Informationsmenge einen Abbruch der Studie im Juni 2017 rechtfertigen würde, derweil die Power von 80 % für die Primäranalyse noch vorhanden war. Wenn die auf der beobachteten Schubrate basierende BSSR unterhalb der Rate lag, die für eine 80%ige Power für die Primäranalyse nötig ist,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		musste die Studie fortgesetzt werden, bis alle Patienten für mindestens zwei Jahre eingeschlossen waren. Nicht länger notwendig war eine Bewertung der Gd-Anreicherung zum Scan zu Monat 18 und für alle MRT-Scans der Extensionsphase. Grund waren Bedenken über eine mögliche Gd-Akkumulation im Gehirn bei Patienten mit wiederholten MRT-Scans mit Gd-Verstärkung. Die Endpunkte zur Wirksamkeit, z. B. die kumulierte Zahl von neuen / neu vergrößerten T2-Läsionen und die Anzahl von Gd-T1-Läsionen, wurden geändert, um sie der variablen Studiendauer verschiedener Patienten anzupassen. Da sie nur geringfügig waren und vor der Entblindung der Studie umgesetzt wurden, wird davon ausgegangen, dass diese Änderungen die Interpretation der Studienergebnisse nicht beeinflussen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Unterschriebene Einverständniserklärung muss vor Beginn der Erhebungen vorliegen. 2. Männliche und weibliche Patienten, zum Zeitpunkt der Randomisierung im Alter von 10 bis < 18 Jahren*. 3. MS-Diagnose gemäß der überarbeiteten Konsensdefinition für die pädiatrische MS (Krupp et al. 2013 und Polman et al. 2011). 4. Vor der Randomisierung ist eine zentrale Überprüfung der Diagnose der pädiatrischen MS für alle Patienten verpflichtend. 5. Mindestens ein MS-Schub im vorangegangenen Jahr oder zwei MS-Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren vor dem Screening. Oder Hinweis einer oder mehrerer Gd-anreichernder Läsionen im MRT innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung (einschließlich Screening-MRT). 6. EDSS-Wert von 0 bis einschließlich 5,5. * Ausnahme: Falls in einem bestimmten Land die Anwendung von Interferon-beta 1a i. m. vor einem bestimmten Lebensalter in der länderspezifischen Produktbeschreibung unter die Kontraindikationen von Avonex® (Interferon-beta 1a i. m.) fällt, wurde der Einschluss dieser Patienten im jeweiligen Land nicht erlaubt (z. B. wird bei der Produktbeschreibung von Avonex® in Russland die Anwendung bei Kindern unter zwölf Jahren als Kontraindikation genannt). Ausschlusskriterien: 1. Patienten mit progressiver MS. 2. Patienten mit aktiver chronischer Erkrankung (oder stabil, jedoch unter Immuntherapie) des Immunsystems außer MS (z. B. Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes) oder mit bekanntem Immunschwächesyndrom (AIDS), mit erblichen Immundefekten, mit medikamenteninduziertem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Immundefekt oder mit einem positiven HIV-Befund zum Zeitpunkt des Screenings. 3. Patienten mit großflächigen und symmetrischen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz im MRT-Screening, die auf andere demyelinisierende Störungen (z. B. Stoffwechselstörungen, mitochondriale Störungen) hindeuten. 4. Patienten, auf die die ADEM-Definition (Krupp et al. 2013) zutraf, die die Kriterien für die Neuromyelitis optica erfüllten (Wingerchuck et al. 2006) oder die beim Screening positiv auf Aquaporin 4 (AQP4) getestet wurden. 5. Patienten mit folgenden Behandlungen vor der Studie: mit systemischen Kortikosteroiden oder adrenocorticotropem Hormon in einem Zeitraum von 30 Tagen vor dem MRT-Screening; mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen innerhalb von zwei Monaten vor der Randomisierung; mit Natalizumab binnen drei Monaten oder mit Teriflunomid binnen 3,5 Monaten vor der Randomisierung; mit Immunsuppressiva/Immunmodulatoren (z. B. Azathioprin; Methotrexat, Laquinimod, Ofatumumab, Ocrelizumab) innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung; Alemtuzumab, Cladribin, Cyclophosphamid, Mitoxandron, Rituximab oder Fingolimod, unabhängig vom Zeitpunkt; beim Screening gleichzeitige Behandlung mit Anti-Arrhythmika der Klassen Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder III (z. B. Amiodaron, Sotalol) oder mit Medikamenten, die die Herzfrequenz senken (z. B. Betablocker), herzfrequenzsenkende Kalziumkanal-Blocker (z. B. Verapamil, Diltiazem oder Ivabradin), mit Digoxin, anticholinesteratischen Wirkstoffen oder Pilocarpin. 6. Patienten, bei denen ein Makulaödem in der Phase vor der Randomisierung diagnostiziert wurde. 7. Patienten mit aktiven systemischen bakteriellen, viralen Infektionen oder Pilzinfektionen, einschließlich Tuberkulose. 8. Patienten, für die zur Randomisierung kein akzeptabler Hinweis auf eine Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus, gegen Mumps, Masern, Röteln, Diphtherie, Tetanus oder Keuchhusten vorlag. 9. Patienten, denen im Zeitraum von einem Monat vor der Randomisierung irgendein Lebendimpfstoff oder abgeschwächter Lebendimpfstoff (einschließlich Varizella-Zoster-Virus oder Masern) verabreicht wurden. 10. Patienten mit akuten Malignitäten oder Malignitäten in der Anamnese. 11. Patienten in instabilem medizinischem Zustand (egal welcher Art), diagnostiziert vom Prüfarzt. 12. Patienten mit jeglicher Art von Herzerkrankung oder mit signifikanten Befunden im EKG, z. B.: • symptomatische Bradykardie oder rezidivierende Synkopen in der Anamnese;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• bekannte ischämische Herzerkrankung; • angeborener Herzfehler in der Anamnese (Ausnahme: Persistierender Ductus arteriosus, Ventrikelseptumdefekt oder ein EKG oder Herzrhythmusstörungen, die von einem pädiatrischen Kardiologen diagnostiziert wurden und beide als klinisch unbedeutend eingestuft wurden); • zerebrovaskuläre Erkrankung; • Myokardinfarkt in der Anamnese; • Herzstillstand in der Anamnese; • unkontrollierte Hypertonie trotz verordneter Medikation; • Herzschlag in Ruhe (sitzend) < 55 bpm (bei Patienten ab zwölf Jahren) und < 60 bpm bei Patienten unter zwölf Jahren); • schwerwiegende unbehandelte Schlafapnoe; • Sinusknotensyndrom oder sinuatrialer Herzblock • QTc-Intervall > 450 msec bei Männern bzw. > 460 msec bei Frauen mit relevanten Krankheitsfaktoren für eine QT-Intervallverlängerung (z. B. Hypokalämie, Hypomagnesiämie, angeborene QT-Intervallverlängerung) oder Behandlung mit QT-Intervallverlängernden Medikationen, die für das Risiko einer Torsade-de-pointes-Tachykardie bekannt sind (z. B. Citalopram, Chlorpromazin, Haloperidol, Methadon, Erythromycin), oder familiärem Long-QT-Syndrom in der Vorgeschichte oder Torsade-de-Pointes-Tachykardie in der Familie. • AV-Block zweiten Grades (Mobitz Typ II) oder höhergradiger AV-Block. 13. Patienten mit Lungenerkrankungen jeder Art, bestimmt vom Prüfarzt, einschließlich schweres Asthma, definiert nach den einheitlichen WHO-Kriterien für schweres Asthma aus dem Jahr 2010 (Bousquet et al. 2010) 14. Positiver Test auf serologische Marker für Hepatitis A, B, C oder E in der Screening-Phase, der eine aktive oder chronische Infektion anzeigt – anti-Hepatitis-A-Virus-(HAV-) IgM; anti-Hepatitis-A-IgM-Antikörper (HAV); HBs-Ag und/oder anti-HBc-IgM; anti-Hepatitis-C-Virus-IgG-Antikörper (HCV) oder HCV-RNA-Polymerasekettenreaktion (PCR); anti-Hepatitis-E-Virus-(HEV-) Antikörper-IgM oder IgG (falls IgG positiv, ist ein HEV-RNA-PCR durchzuführen; falls negativ, kann der Patient eingeschlossen werden). 15. Patienten mit chronischer Leber- oder Gallenerkrankung, akuter oder chronischer Pankreatitis, mit Ausnahme des Gilbert-(Meulengracht-) Syndroms, oder abnormalen Leberenzymen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• ALT, AST, alkalische Phosphatase (ALP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) > 2×ULN-Spanne (Obergrenze des Normwerts) für das Alter (für präpubertäre Patienten > 1×ULN oder > 2×ULN, falls aktuell mit IFN oder Glatirameracetat behandelt); Auswertungen der alkalischen Phosphatase allein sollten nicht herangezogen werden, um Patienten auszuschließen. Die Entscheidung des Prüfarztes ist hier notwendig. • Bilirubin-Erhöhen, die nicht im Kontext des Gilbert- (Meulengracht-) Syndroms stehen: Gesamtes und konjugiertes Bilirubin > 1,5×ULN (bei präpubertären Patienten > 1×ULN oder 1,5×ULN, falls aktuell mit IFN oder Glatirameracetat behandelt). 16. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz [Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73m²]. 17. Patienten mit Lymphozytenzahl < 800 Zellen / mm³. 18. Patienten mit einer der folgenden neurologischen / psychiatrischen Erkrankungen: - Epileptischer Anfall bzw. epileptische Anfälle (egal welcher Art) in der Vorgeschichte sowie psychogene nicht-epileptische Anfälle im Zeitraum von zwölf Monaten vor dem Screening. - Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte oder ein anderer Faktor (z. B. schwerwiegende psychiatrische Beschwerden), der 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. 19. Patienten, die nicht in der Lage sind, MRT-Aufnahmen machen zu lassen, dies betrifft auch Klaustrophobie oder Überempfindlichkeit gegenüber Gadolinium-DTPA. 20. Schwangere oder stillende Patientinnen; bis zum Ende der Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven HCG-Labortest. 21. Gebärfähige Patientinnen, außer wenn sie der Enthaltsamkeit zugestimmt haben oder Verhütungsmittel verwenden, falls sie sexuell aktiv sind. 22. In der Anamnese Überempfindlichkeit auf eines der Studienmedikamente oder auf Medikamente ähnlicher chemischer Klassen. 23. Patienten mit der Angabe ‚ja‘ bei Punkt 4 oder 5 des Abschnitts zu Selbstmordgedanken des C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale). Sofern diese Gedanken in den letzten sechs Monaten aufgetreten sind oder es irgendeine ‚Ja‘-Angabe im Abschnitt zu suizidalem Verhalten gibt, außer „nichtsuzidales

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		selbstverletzendes Verhalten“, sofern dieses Verhalten in den letzten zwei Jahren aufgetreten ist. 24. Patienten, die ein Studienmedikament oder eine -behandlung im Zeitraum von 180 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor der Randomisierung erhalten haben, je nachdem was länger zurückliegt. Durch den Prüfarzt durften keine zusätzlichen Ausschlüsse vorgenommen werden, um die Repräsentativität der Studienpopulation für alle geeigneten Patienten zu gewährleisten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 26 Ländern (87 Zentren) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Prüfmedikation: Fingolimod wurde als Kapsel zur oralen, einmal täglichen Einnahme in den Dosisstärken 0,25 mg (Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg) und 0,5 mg (Patienten mit einem Körpergewicht > 40 kg) eingesetzt. Aktive Kontrolle: INF-beta 1a 30 µg wurde in Fertigspritzen zur intramuskulären (i. m.) Injektion einmal wöchentlich eingesetzt. Referenztherapie (Double-Dummy-Design): Es wurden der Prüfmedikation entsprechende Placebo-Kapseln (ohne aktiven Wirkstoff) sowie der aktiven Kontrolle entsprechende Placebo-Fertigspritzen (ohne aktiven Wirkstoff) eingesetzt. Die Kapseln (Fingolimod und Placebo) waren einmal täglich, wenn möglich zur gleichen Tageszeit, mit oder ohne Mahlzeit einzunehmen. Die Spritzen (IFN-beta 1a i. m. und Placebo) waren ab Visite 3 einmal wöchentlich intramuskulär zu verabreichen. Es konnte mit einem Viertel der Dosis oder der halben Dosis begonnen werden, nach vier Wochen musste die volle Dosis erreicht worden sein. Alle Patienten erhielten sowohl Tabletten als auch Fertigspritzen (Double-Dummy-Design).
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	Das primäre Zielkriterium war die jährliche Schubrate (Annualized relapse rate [ARR]), definiert als Anzahl der Schübe pro Jahr. Das wichtigste sekundäre Kriterium war: - die jährliche Rate neuer / neu vergrößerter T2-Läsionen bis Monat 24. Weitere sekundäre Zielkriterien waren: - Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Anteil der schubfreien Patienten. - Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das primäre Zielkriterium wurde nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung basierte auf dem Wilcoxon-Test / Mann-Whitney-Rangsummentest zum Vergleich der Fingolimod-Gruppe (1,25 mg) mit der IFN-beta-1a-i.m.-Gruppe. Die Daten der Studie CFTY720D2301 (TRANSFORMS) zeigten, dass Fingolimod gegenüber IFN-beta 1a i. m. die Schubrate um 52 % reduzierte. Unter Annahme einer relativen Reduktion der jährlichen Schubrate um 50 % über 24 Monate würden 95 Patienten pro Gruppe eine Power von 80 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 ergeben. Zwischenauswertungen zeigten eine wesentlich höhere Krankheitsaktivität bei den eingeschlossenen Patienten. Mit der ursprünglichen Planung wäre die Studie überpowert gewesen. Das Studiendesign wurde daher auf ein Design mit flexibler Studiendauer geändert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden Zwischenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, die zu einer Änderung der geplanten Studiendauer führten (feste Dauer von 24 Monaten auf flexible Dauer bis zu 24 Monate).
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 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 Managements unter Verwendung eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuteilung der Behandlungsarme zu den Randomisierungsnummern im vorgegebenen Verhältnis automatisch vornimmt. Das Randomisierungsschema wurde von der Biostatistics Quality Assurance Group überprüft.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines validierten Systems stratifiziert nach Studienzentrum, Region und Pubertätsstatus durchgeführt. Pro Studienzentrum wurden die Patienten in Blöcken mit einer Blockgröße von sechs Patienten 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 wurde, dies jedoch dem Anrufer verborgen blieb. Die Geheimhaltung der Randomisierungsnummern wurde bis Datenbankschluss aufrechterhalten.

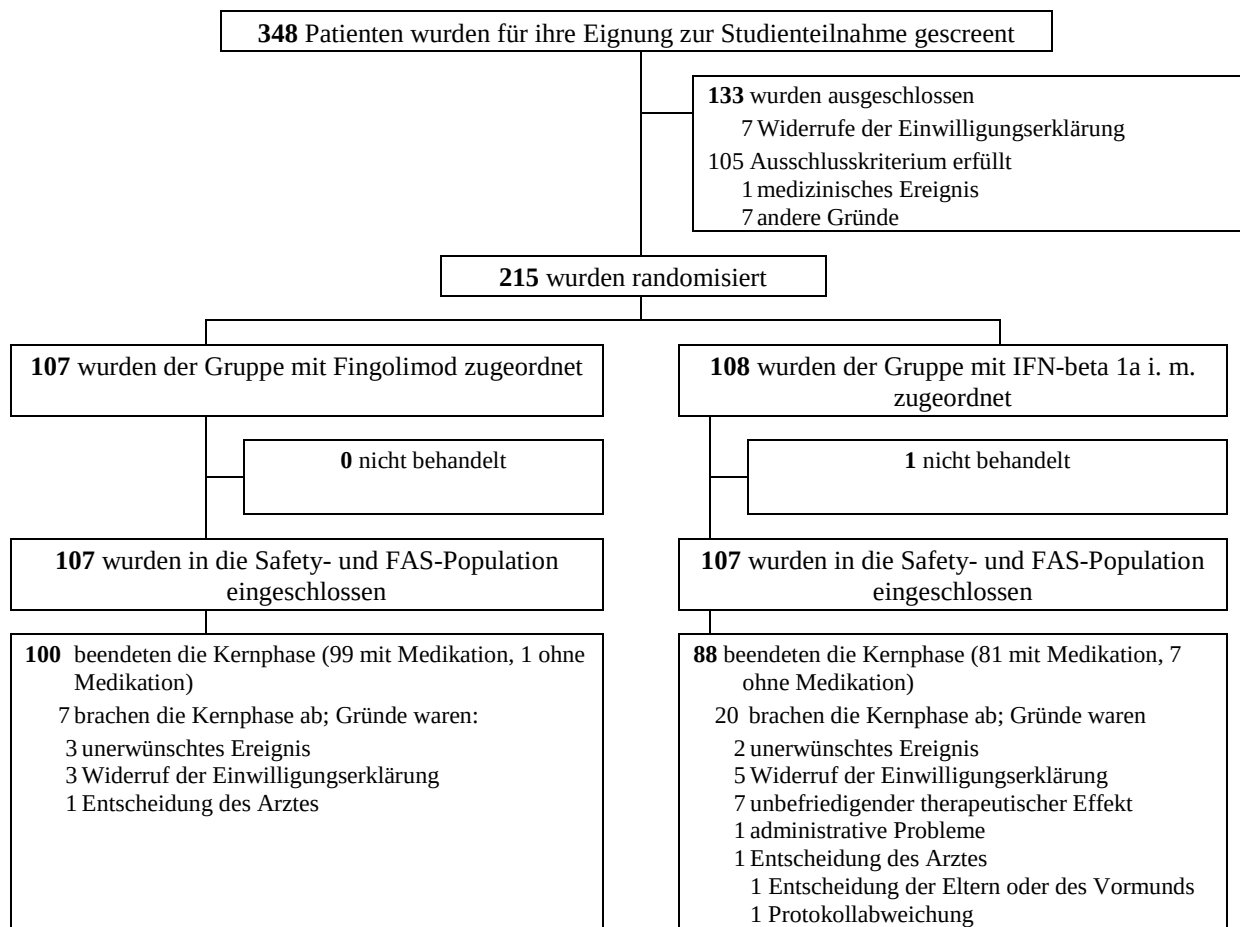
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral über ein interaktives Voice-Response-System (IVRS) durchgeführt. 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 der Studienmedikation zu. Diese Information wurde 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 DMC) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet. Um die Verblindung des unabhängigen Bewertungsarztes („Independent Evaluation Physician“, auch als ‚Bewerter‘ bezeichnet) zu sichern, wurden folgende Maßnahmen getroffen: • Zugriff des ‚Bewerter‘ auf Patientenakten, Labordaten usw. verboten. • ‚Behandelnder Arzt‘ und ‚Bewerter‘ verwenden unterschiedliche Arbeitsmappen und elektronische Prüfbögen (eCRF; Electronic Case Report Forms). • Ausschluss einer Überschneidung (Cross-over) von ‚behandelndem Arzt‘ und ‚Bewerter‘ (darf nicht ein und dieselbe Person sein). • Geeignete Kleidung für Patienten, um bei neurologischen Untersuchungen ggf. vorhandene Einstichstellen zu bedecken. • Eingeschränkte Interaktion zwischen dem bewertenden Arzt und den Patienten: Erlaubt ist nur ein Minimum zur Erhebung des EDSS-Werts.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Fingolimod und entsprechendes Placebo waren identisch verpackt, die Kapseln waren von identischem Aussehen. IFN-beta 1a i. m. und entsprechende Placebo-Spritzen waren ebenfalls identisch verpackt, die Fertigspritzen waren von identischem Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse des primären Zielkriteriums: Folgende Nullhypothese wurde getestet: Es gibt zwischen Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, und Patienten, die mit IFN-beta 1a i. m. behandelt wurden, keinen Unterschied in der jährlichen Schubrate. Der Hypothesentest beruhte auf einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell. Als Kovariate ging die Anzahl der Schübe in den vorigen zwei Jahren in das Modell ein. Die Response-Variable war definiert als Anzahl der bestätigten Schübe pro Patient. Um die unterschiedliche Studiendauer der Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zu berücksichtigen, wurde Log (Zeit in der Studie in Jahren) als Offsetvariable verwendet. Es werden die jährliche Schubrate (LS Mean) und ihr Konfidenzintervall (KI) und außerdem das Verhältnis der jährlichen Schubrate zwischen den Gruppen und das dazugehörige 95%-KI ausgegeben. Hierarchisches Testen: Das primäre Ziel und die wesentlichen sekundären Zielkriterien wurden in der folgenden hierarchischen Reihenfolge getestet: 1. Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. für die jährliche Schubrate. 2. Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m. für neue / neu vergrößerte T2-Läsionen. 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. Sekundäre Zielkriterien: Die jährliche Rate neuer oder neu vergrößerte T2-Läsionen wurde mittels Negativ-Binomial- Regressionsmodell analysiert. Die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und der Anteil der schubfreien Patienten wurde mittels Cox-Regression 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 a) randomisiert wurden: n = 107; b) davon behandelt: n = 107; c) primäre Analyse: n = 107 (FAS); IFN-beta 1a i. m. a) randomisiert wurden: n =108; b) davon behandelt: n =107; c) primäre Analyse: n =107 (FAS);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Fingolimod (N = 107) <i>Kernphase abgeschlossen n = 100;</i> unter Studienmedikation: n = 99; Kernphase abgeschlossen, aber Studienmedikation vorzeitig abgesetzt: n = 1; <i>Abbruch in der Kernphase: n = 7;</i> Widerruf der Einwilligungserklärung: n = 3; Unbefriedigender therapeutischer Effekt n = 0; Unerwünschtes Ereignis: n = 3; Entscheidung des Arztes: n = 1; Entscheidung des Patienten/Vormunds: n = 0; Probleme administrativer Art: n = 0; Protokollverletzung: n = 0; <i>Mit Studienmedikament behandelt n = 107;</i> <i>Studienmedikament vorzeitig abgesetzt n = 8;</i> Unbefriedigender therapeutischer Effekt: n = 0; Unerwünschtes Ereignis: n = 4; Entscheidung des Arztes: n = 2; Widerruf der Einverständniserklärung: n = 1; Entscheidung des Patienten/Vormunds: n = 1; Protokollverletzung: n = 0; INF-beta 1a i. m. N = 108 <i>Kernphase abgeschlossen n = 88;</i> unter Studienmedikation: n = 81; Kernphase abgeschlossen, aber Studienmedikation vorzeitig abgesetzt: n = 7; <i>Abbruch in der Kernphase: n = 20;</i> Widerruf der Einwilligungserklärung: n = 5; Unbefriedigender therapeutischer Effekt n = 7; Unerwünschtes Ereignis: n = 2; Entscheidung des Arztes: n = 2; Entscheidung des Patienten/Vormunds: n = 2; Probleme administrativer Art: n = 1; Protokollverletzung: n = 1; <i>Mit Studienmedikament behandelt n = 107;</i> <i>Studienmedikament vorzeitig abgesetzt n = 26;</i> Unbefriedigender therapeutischer Effekt: n = 13; Unerwünschtes Ereignis: n = 2; Entscheidung des Arztes: n = 3; Widerruf der Einverständniserklärung: n = 4; Entscheidung des Patienten/Vormunds: n = 3; Protokollverletzung: n = 1;
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme	FPFV: 26. Juli 2013 LPLT (Kernphase): 14. Juli 2017

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig nach der letzten Visite des letzten in der Studie behandelten Patienten. Das Rekrutierungsziel war erreicht.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT 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. Quellspezifische 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 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PARADIGMS

Studie: PARADIGMS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inklusive Studienprotokoll (12)	CFTY720D2311

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 **PARADIGMS**-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 0,25 bzw. 0,5 mg oder einmal wöchentlich IFN-beta 1a i. m. 30 µg 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 Online-PK-Analytikers, des unabhängigen Statistikers und des unabhängigen Programmiers des DMC) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet.

Um die Verblindung des unabhängigen Bewertungsarztes (Independent Evaluation Physician, auch als ‚Bewerter‘ bezeichnet) zu sichern, wurden folgende Maßnahmen getroffen:

- Zugriff des ‚Bewerter‘ auf Patientenakten, Labordaten usw. verboten.
- ‚Behandelnder Arzt‘ und ‚Bewerter‘ verwenden unterschiedliche Arbeitsmappen und elektronische Prüfbögen (eCRF; Electronic Case Report Forms).
- Ausschluss einer Überschneidung (Cross-over) von ‚behandelndem Arzt‘ und ‚Bewerter‘ (darf nicht ein und dieselbe Person sein).
- Geeignete Kleidung für Patienten, um bei neurologischen Untersuchungen ggf. vorhandene Einstichstellen zu bedecken.
- Eingeschränkte Interaktion zwischen dem bewertenden Arzt und den Patienten: Erlaubt ist nur ein Minimum zur Erhebung des EDSS-Werts.

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 ☐ 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 Endpunkts *Mortalität* als niedrig bewertet.

Endpunkt: Bestätigte Krankheitsschübe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 jeder Patient zu jeder planmäßigen Visite nach aufgetretenen Symptomen befragt. Waren diese aufgetretenen Symptome schubbedingt, erfolgte eine neurologische Untersuchung durch den unabhängigen beurteilenden Arzt, der nicht in die Behandlung des Patienten involviert war.

Sowohl die Patienten als auch der behandelnde und der 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 ☐ 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 Endpunkts *Bestätigte Krankheitsschübe* als niedrig bewertet.

Endpunkt: Behinderungsprogression bzw. Verbesserung der Behinderung (EDSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

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 Endpunkts *Behinderungsprogression* bzw. des Endpunkts *Verbesserung der Behinderung* als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ 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:

Die Beobachtungsdauer war in den Studienarmen unterschiedlich. Patienten im Vergleichsarm wurden im Mittel etwa 100 Tage kürzer beobachtet. Dies kann ggf. zu einer Verzerrung führen, da bei längerer Beobachtungsdauer potenziell mehr Ereignisse beobachtet werden können. Diesem Aspekt wird durch Analysen zur Zeit bis zum Ereignis Rechnung getragen, die in diesem Fall aussagekräftiger sind.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wird als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber (Prüfarzt) verblindet war, das ITT-Prinzip bei der Analyse adäquat umgesetzt wurde und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich war. Die Kriterien für Unerwünschte Ereignisse waren im Prüfplan a priori definiert. Die Beobachtungsdauer war in den Studienarmen unterschiedlich. Patienten im Vergleichsarm wurden im Mittel etwa 100 Tage kürzer beobachtet. Dies kann ggf. zu einer Verzerrung führen, da bei längerer Beobachtungsdauer potenziell mehr Ereignisse beobachtet werden können. Diesem Aspekt wird durch Analysen zur Zeit bis zum Ereignis Rechnung getragen, die in diesem Fall aussagekräftiger sind. Insgesamt kann von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden und es ist nur mit einem niedrigen daraus resultierenden Verzerrungspotenzial zu rechnen

Endpunkt: PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der PedsQL wurde vom verblindeten Patienten bzw. von den Eltern/Erziehungsberechtigten 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 unter 20 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant verschieden (Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen unter 15 %). Dies gilt im gleichen Maß für die im Dossier dargestellten Subpopulationen. In der Auswertung der Subpopulation D liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei den Patientenfragebögen insgesamt unter 20 % (Auswertung zu Monat 12) bzw. sogar unter 10 % (Auswertung zu Studienende), der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsgruppen unter 20 %. Insgesamt liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei den Elternfragebögen zur Auswertung zu Monat 12 bei 21,1 %, der Unterschied zwischen den Gruppen bei 21,4 %. Zu Studienende liegen der Nichtberücksichtigungsanteil insgesamt sowie der Unterschied zwischen den Gruppen jeweils bei unter 20 % (Nichtberücksichtigungsanteile wurden ermittelt auf Basis der Rückläufer, bei denen auch zu Studienbeginn Daten vorlagen. Insgesamt 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:

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 Endpunkts *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)* als niedrig bewertet.

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: Ergebnisstesteuerte 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 ergebnisstesteuerten 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 ergebnisstesteuert, 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 ergebnisstesteuerte 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 ergebnisstesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe

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

unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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.

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

- ☐ **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:
