

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

Fingolimod (Gilenya[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 E

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	7
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	8
4.2 Methodik.....	11
4.2.1 Fragestellung.....	11
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	13
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	15
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	15
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	15
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	16
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	17
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	19
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	19
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	19
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	20
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	21
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	22
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	22
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	25
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	26
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	29
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	31
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	33
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	34
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	34
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	36
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	37
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	37

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	37
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	37
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	38
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	38
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	38
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	40
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	41
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	41
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	41
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	42
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	42
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	43
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	43
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	43
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	44
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	44
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	44
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	45
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	45
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	45
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	45
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	45
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	46
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	46
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	46
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	47
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	47
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	47
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	48
4.7	Referenzliste.....	48
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		50
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		56
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		58
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		60
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		115
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	9
Tabelle 4-2: Intervention und Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	14
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	35
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	38
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	39
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	39
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	39
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	40
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	41
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	42

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	42
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	44
Tabelle 4-25: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	46
Tabelle 4-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	115

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials [<i>Bogen zur Bewertung von Studien</i>]
CTR	Clinical Trials Register
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EDSS	Expanded Disability Status Scale [<i>Skala zur Einstufung des Schweregrads der Behinderung bei Multiple-Sklerose-Patienten</i>]
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN	Interferon
i.m.	intramuskulär
ITT	Intention to treat [<i>Auswertungspopulation gemäß geplanter Behandlung</i>]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Zwecke</i>]
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte, kontrollierte Studie</i>]
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [<i>Schubförmig remittierende Multiple Sklerose</i>]
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization [<i>Weltgesundheitsorganisation</i>]

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 (RRMS) 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 3E).

Im Modul 4E 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, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist (Subpopulation 4E).

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

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

Derzeit als Eskalationstherapien der (hoch-) aktiven schubförmigen MS neben Fingolimod verfügbar sind Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab und Cladribin. Diese sind jedoch nur zur Behandlung erwachsener Patienten, nicht aber zur Behandlung bei pädiatrischer MS zugelassen. Unter den genannten Wirkstoffen besteht für das Kindes- und Jugendalter laut S1-Leitlinie die meiste Erfahrung mit Natalizumab (1). Die Therapie mit Natalizumab führt laut S1-Leitlinie in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität (1). Internationale MS-Expertengruppen nennen ebenfalls vorrangig Natalizumab als Eskalationstherapie bei pädiatrischer MS (2, 3). Zum Einsatz von Alemtuzumab gibt es keine Daten; die Anwendung wird weder von der S1-Leitlinie noch durch MS-Expertengruppen empfohlen (1, 2). Ocrelizumab und Cladribin sind nicht Gegenstand der S1-Leitlinie, da sie zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht zugelassen waren. Beide Wirkstoffe sind erst seit Kurzem zur Behandlung der MS zugelassen und spielen bei der pädiatrischen MS derzeit keine Rolle. Als Vergleichstherapie für das relevante Anwendungsgebiet kommt daher aus Sicht der Novartis Pharma GmbH letztlich nur Natalizumab in Frage.

Es liegen keine Vergleichsstudien mit Natalizumab vor.

Datenquellen

Es wurde eine bibliographische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern vorgenommen. Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Zur Bewertung der Fragestellung liegen keine Vergleichsstudien vor.

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	Natalizumab	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • 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

Es liegt keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vor.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegt keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gegenstand des vorliegenden Moduls 4E ist der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Natalizumab. Eine vergleichende Studie mit Natalizumab liegt nicht vor.

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patienten ab zehn Jahren mit RRMS in der Subpopulation E ist nicht belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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 RRMS gemäß Zulassung. Angezeigt ist Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden pädiatrischen Patienten ab zehn Jahren (4):

- 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 Läsion(en) im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRT.

Im Modul 4E des Dossiers wird der medizinische Zusatznutzen von Fingolimod in der nachfolgend beschriebenen Subpopulation betrachtet.

Patientenpopulation:

Gegenstand des vorliegenden Moduls 4E 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, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist.

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 3E).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fingolimod für Kinder und Jugendliche ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung wird in Anlehnung an die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten folgendermaßen definiert:

Tabelle 4-2: 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: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Fingolimod	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.	Natalizumab
<p>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 für Kinder und Jugendliche (ab zehn Jahren) mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) wurde folgendermaßen bestimmt (5):</p> <p style="padding-left: 40px;">Interferon-beta 1a, Interferon-beta 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.</p> <p>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 der Nutzenbewertung von Fingolimod zur Anwendung bei erwachsenen Patienten definiert werden kann (6).</p>			

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eskalationsbedürftige Patienten der Subpopulation E ist demnach definiert als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung. Derzeit als Eskalationstherapien der (hoch-) aktiven schubförmigen MS neben Fingolimod verfügbar sind Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab und Cladribin. Diese Wirkstoffe sind jedoch nur zur Behandlung erwachsener

Patienten, aber nicht zur Behandlung bei pädiatrischer MS zugelassen. Unter den genannten Wirkstoffen besteht für das Kindes- und Jugendalter laut S1-Leitlinie die meiste Erfahrung mit Natalizumab (1). Die Therapie mit Natalizumab führt laut S1-Leitlinie in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität (1). Internationale MS-Expertengruppen nennen ebenfalls vorrangig Natalizumab als Eskalationstherapie bei pädiatrischer MS (2, 3). Zum Einsatz von Alemtuzumab gibt es keine Daten; die Anwendung wird weder von der S1-Leitlinie noch durch MS-Expertengruppen empfohlen (1, 2). Ocrelizumab und Cladribin sind nicht Gegenstand der S1-Leitlinie, da sie zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht zugelassen waren. Beide Wirkstoffe sind erst seit Kurzem zur Behandlung der MS zugelassen und spielen bei der pädiatrischen MS derzeit keine Rolle. Als Vergleichstherapie für das relevante Anwendungsgebiet kommt daher letztlich nur Natalizumab in Frage.

Endpunkte:

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind als patientenrelevant zu betrachten:

Endpunkt

Mortalität

- Todesfälle insgesamt

Morbidität

- Krankheitsschübe
 - Behinderungsprogression (EDSS-basiert)
 - Verbesserung der Behinderung (EDSS-basiert)
 - Unerwünschte Ereignisse
-

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- PedsQL
-

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 4-3: 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	Natalizumab	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • 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)

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 4.3.1.3.3, 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

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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.

Nicht zutreffend, da keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vorliegt.

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 4.3.1.3.3, 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.

Nicht zutreffend, da keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vorliegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 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

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.

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.

Nicht zutreffend, da keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vorliegt.

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

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

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.

Nicht zutreffend, da keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vorliegt.

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 bewertungs- 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.

Nicht zutreffend, da keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vorliegt.

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.

4.2.5.5 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.

Nicht zutreffend, da keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vorliegt.

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 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.*

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. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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.

- *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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.1.3.3 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 4-4: 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
<p>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.</p> <p>b: Die Hauptphase der Studie wurde abgeschlossen. Eine offene Extensionsphase zur weiteren Beobachtung der Patienten unter einer Fingolimod-Behandlung läuft noch bis 2022.</p> <p>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.</p>					

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PARADIGMS	Andere Vergleichstherapie

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.

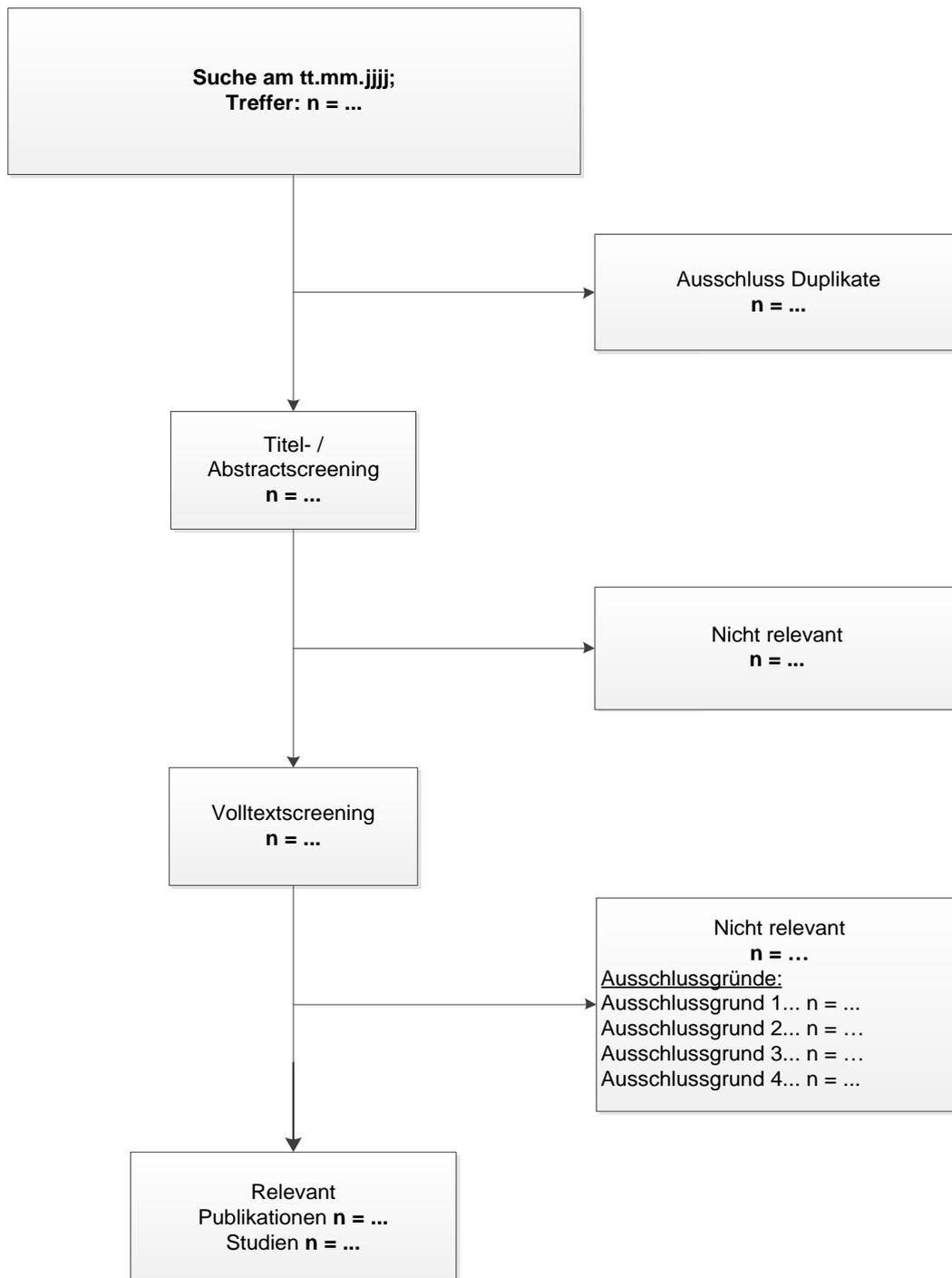


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

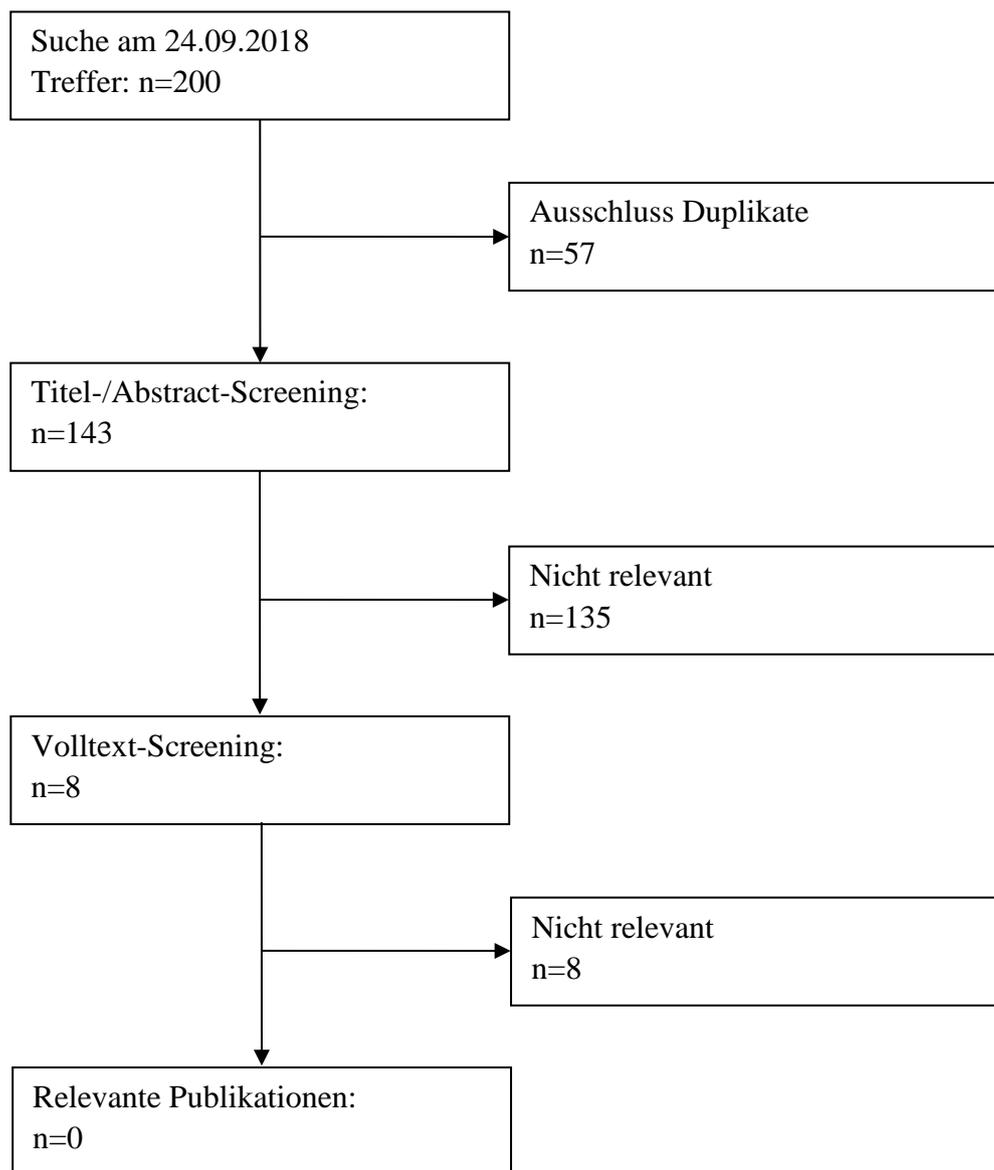


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-6: 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)
Keine				
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 4-6 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 4-7: 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])
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Es wurde keine Studie zum Vergleich von Fingolimod und Natalizumab identifiziert.

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 4-8: 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
Nicht zutreffend.						

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-13: 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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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.

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

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-16: 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.**

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

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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.

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

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 4-20: 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-21: 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.						

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

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 4-22: 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 4-23: 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.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-24: 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.

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 4.3.1.3.3 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht zutreffend, da keine Vergleichsstudie mit Natalizumab vorliegt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem 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 ist in der Zusammenschau der Ergebnisse in der hier relevanten Subpopulation E ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Natalizumab nicht belegt, da keine vergleichende Studie zur Bewertung vorlag.

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 4.3.1.3.3 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 4-25: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Nicht belegt.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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.

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

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.

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).

Nicht zutreffend.

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand 01/2016. 2016.
2. Fernandez O, Delvecchio M, Edan G, Fredrikson S, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Kappos L, Pozzilli C, Soerensen PS, Tackenberg B, Vermersch P, Comi G. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis (MS) in Europe. Part 2: Progressive MS, paediatric MS, pregnancy and general management. *Eur J Neurol.* 2018;25(5):739-46.
3. Wassmer E, Chitnis T, Pohl D, Amato MP, Banwell B, Ghezzi A, Hintzen RQ, Krupp LB, Makhani N, Rostasy K, Tardieu M, Tenembaum S, Waldman A, Waubant E, Kornberg AJ. International Pediatric MS Study Group Global Members Symposium report. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S110-6.
4. Novartis. Fachinformation Gilenya (Stand: 11/2018). 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-107. Datum des Gesprächs: 14.01.2015. 2015.
6. 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.

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

Thema:

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
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.rn.	0
11	162359-56-9.rn.	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 preadolescenc*).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

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

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

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

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

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

#	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.rn.	0
11	162359-56-9.rn.	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 preadolescenc*).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-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

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*), 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)

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.

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-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). J Neurol. 2017;264:2436-2449.	Andere Population

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

8	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.	Anderer Komparator
---	---	--------------------

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 (EPOC). Zuletzt aktualisiert: 08.08.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182	Patienten oder Studie nicht in der 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	Patienten oder Studie nicht in der

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

	Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 10.02.2014; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072	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	Keine RCT

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

	am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01592097	
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 am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01981161	Keine RCT
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

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

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:	Keine RCT

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

	06.09.2012; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01281657	
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 Fingolimod. Zuletzt aktualisiert: 22.12.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01790269	Keine RCT
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	Patienten oder Studie nicht in der

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

	Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 12.07.2012; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT00662649	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:	Patienten oder Studie nicht in der

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

	21.03.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501	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: 26.06.2018; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT03399981	Keine RCT
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	Patienten oder Studie nicht in der

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

	Study). Zuletzt aktualisiert: 22.12.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880	Indikation oder Fragestellung
64	NCT01621269. Novartis Pharmaceuticals. ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. Zuletzt aktualisiert: 20.04.2017; abgerufen am: 04.10.2018; abrufbar unter: //ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269	Keine RCT
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	Patienten oder Studie nicht in der

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

	aktualisiert: 14.09.2018; abgerufen am: 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	Anderer Komparator

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: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002634-24-SE	Keine RCT

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

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 (CFY720DDE01). 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	Keine RCT

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

	aktualisiert:16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02241785	
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; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004622-29-ES	Dublette
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

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

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

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

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 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	Keine RCT
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	Keine RCT

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

	Sclerosis. Zuletzt aktualisiert:12.02.2018; abgerufen am: 29.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811290	
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 unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005507-40-IT	Keine RCT
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: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-PL	Dublette
46	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	Anderer Komparator

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

47	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	Anderer Komparator
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: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-HR	Dublette
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

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

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
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

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

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. Zuletzt aktualisiert: 17.08.2015; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000835-18-BE	Dublette
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 disability	Dublette

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

	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 BIOSCIENSES 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 Polyradiculoneuropathy (CIDP). Zuletzt aktualisiert: 29.01.2018; abgerufen am: 07.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121961	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
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

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

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

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

		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 (2Ã?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: 16.12.2017; abgerufen am: 30.09.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498887	Keine RCT
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	Patienten oder Studie nicht in der Indikation

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

	Sclerosis. Zuletzt aktualisiert: 19.10.2017; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01490840	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: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001442-15-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation 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	Dublette

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

	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	
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

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

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 (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	Keine RCT
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 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	Keine RCT

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

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 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	Dublette
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

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

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 aktualisiert: 30.04.2018; abgerufen am: 01.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020515-37-IE	Dublette
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	Dublette

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

	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	
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

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

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

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

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	Dublette

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

	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	
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: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00731523	Keine RCT
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;	Dublette

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

	abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002096-27-GB	
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;	Dublette

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

	abrufbar unter: //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 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 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	Dublette
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

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

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. Zuletzt aktualisiert: 16.10.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004122-24-FI	Dublette
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

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

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
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

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

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:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation

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

	03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00333138	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

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

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 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	Dublette
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. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2012; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000350-69-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
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	Keine RCT

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

	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	
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: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-CZ	Dublette
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-	Dublette

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

	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	
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: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000365-19-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
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

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

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: 16.12.2017; abgerufen am: 03.10.2018; abrufbar unter: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00239863	Patienten oder Studie nicht in der Indikation 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

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

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

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

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: //apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000587-26-DE	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
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	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

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

	acute demyelinating optic neuritis. 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 of multiple sclerosis patients before and during immune-modulatory	Keine RCT

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

	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 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	Keine RCT

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

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 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	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
24	2007-004122-24. Novartis Pharma Services AG. An extension of the 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-	Patienten oder Studie nicht in der

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

	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	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	Anderer Komparator

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, 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	Patienten oder Studie nicht in 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:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

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

	06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002637-11	
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 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: 13.02.2013; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005507-40	Keine RCT
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	Patienten oder Studie nicht in

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

	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	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: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023023-19	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung
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:	Patienten oder Studie nicht in der Indikation oder Fragestellung

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

	//www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002968-27	
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: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19	Keine RCT
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

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

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 mikroglija-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

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

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 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 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	Patienten oder Studie nicht in der Indikation 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

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

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:	Keine RCT

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

	12.4.2012; abgerufen am: 06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003484-30	
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 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	Patienten oder Studie nicht in 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:	Keine RCT

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

	06.10.2018; abrufbar unter: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001692-39	
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:	Keine RCT

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

	//www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2004-000655-41	
52	2011-001437-16. Novartis Pharma Services AG. A 3-year, multi-center 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: //www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-001437-16	Keine RCT
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	Anderer Komparator

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 4-26 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 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nicht zutreffend.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

Angaben 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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 Gruppeneinteilung 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:
