Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod (Zeposia®)

Celgene GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 24
4.2 Methodik ... 45
4.2.1 Fragestellung ... 45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 48
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 54
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA ... 56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 61
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 61
4.2.5.2.1 Teilpopulationen ... 62
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika ... 64
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 65
4.2.5.2.4 Verwendete statistische Methodik ... 81
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 83
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 88
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 124

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 125
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT ... 126
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT ... 129
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Krankheitsschübe – RCT ... 134
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS – RCT ... 148
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA – RCT ... 164
4.3.1.3.1.5 Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 – RCT ... 185
4.3.1.3.1.6 Endpunkt Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 – RCT ... 210
4.3.1.3.1.7 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 233
4.3.1.3.1.8 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 251
4.3.1.3.1.9 Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT ... 260
4.3.1.3.1.10 Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT ... 268
4.3.1.3.1.11 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse – RCT ... 278
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 289
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 307
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 307
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 307
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 307
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 308
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 308
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 308
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 311
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 311
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 311
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 311
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 312
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 313
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 313
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 314
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 314
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 315
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 315
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 315
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 316
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 316
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 317
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 317
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 318

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 318
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 320
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 334
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 335
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 335
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 335
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 335
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 335
4.6 Referenzliste ... 337
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 345
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 349
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 351
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 353
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 378
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 406
Anhang 4-G : Weitere statistische Analysen ... 462

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS1) 29

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS2) 33

Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (RRMS1) 49

Tabelle 4-4: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (RRMS2) 50

Tabelle 4-5: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte (Hauptanalyse) 66

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests 90

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1 106

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2 111

Tabelle 4-16: Vergleich der Behandlungsdauer in den relevanten Studien 118

Tabelle 4-17: Ausprägung zentraler Charakteristika bei deutschen RRMS-Patienten (nach NeuroTransData) 123

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität 129
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-22: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Mortalität“ 130
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 131
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 132
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Krankheitsschübe 134
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-27: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitsschübe“ 136
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 137
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 138
Tabelle 4-30: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ 139
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Anzahl schwerwiegender Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeitraum 0 – EOT 143
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Anzahl moderater/schwerer Schübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeitraum 0 – EOT 144
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS . 148
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-35: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS“ 150
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 151
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 153
Tabelle 4-38: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS“ 156

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA 164
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-41: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA“ 167
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 168
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 169
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 171
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 172
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der Einzeldomänen des MSFC/LCLA seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 173
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der Einzeldomänen des MSFC/LCLA seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 175
Tabelle 4-48: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA“ 177
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 185
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-51: Berücksichtigungsanteile für die MSQoL-54-Summenscores aus Studie Radiance Part B 188
Tabelle 4-52: Berücksichtigungsanteile für die MSQoL-54-Summenscores aus Studie Sunbeam 189
Tabelle 4-53: Anteil Patienten mit imputierten Werten für den MSQoL-54 nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-54: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54“ 191
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 192
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 194
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 196

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 199
Tabelle 4-59: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54“ 202
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung der MSQoL-54-Subskalen seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung der MSQoL-54-Einzelitems seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 210
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-64: Berücksichtigungsanteile für die SF-36-Summenscores aus Studie Radiance Part B 213
Tabelle 4-65: Berücksichtigungsanteile für die SF-36-Summenscores aus Studie Sunbeam 214
Tabelle 4-66: Anteil Patienten mit imputierten Werten für den SF-36 nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-67: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36“ 216
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 217
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 218
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 219
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 220
Tabelle 4-72: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36“ 222
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 233
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234
Tabelle 4-75: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 235

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 236
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 237
Tabelle 4-78: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 239
Tabelle 4-79: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT 241
Tabelle 4-80: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 241
Tabelle 4-81: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 244
Tabelle 4-82: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 248
Tabelle 4-83: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 249
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 251
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252
Tabelle 4-86: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 253
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 253
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 255
Tabelle 4-89: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 256
Tabelle 4-90: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der SUE nach SOC und PT 258
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Schwere unerwünschte Ereignisse 260
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261
Tabelle 4-93: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ 261

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 262
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam..... 263
Tabelle 4-96: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ 265
Tabelle 4-97: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der schweren UE nach SOC und PT 266
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen 268
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Tabelle 4-100: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“..... 269
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 270
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam..... 271
Tabelle 4-103: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“..... 273
Tabelle 4-104: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate..... 274
Tabelle 4-105: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate..... 275
Tabelle 4-106: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate..... 276
Tabelle 4-107: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate..... 277
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse..... 278
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280
Tabelle 4-110: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse“ 280

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B 281
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam 282
Tabelle 4-113: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse“ 284
Tabelle 4-114: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen (IPD-Meta-Analyse) 290
Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse in Teilpopulation RRMS1 291
Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse in Teilpopulation RRMS2 294
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 308
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 309
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 309
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 310
Tabelle 4-121: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 310
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 312
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 313
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 313
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 314
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 316
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 316
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS1) 321
Tabelle 4-129: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS2) 328
Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 335

Tabelle 4-131 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in MEDLINE ... 346
Tabelle 4-132 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE ... 347
Tabelle 4-133 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“ ... 348
Tabelle 4-134 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov ... 349
Tabelle 4-135 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR ... 349
Tabelle 4-136 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP ... 350
Tabelle 4-137 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS1) ... 351
Tabelle 4-138 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS2) ... 352
Tabelle 4-139 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov) (RRMS1) ... 353
Tabelle 4-140 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR) (RRMS1) ... 357
Tabelle 4-141 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP) (RRMS1) ... 359
Tabelle 4-142 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov) (RRMS2) ... 365
Tabelle 4-143 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR) (RRMS2) ... 368
Tabelle 4-144 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP) (RRMS2) ... 371
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Radiance Part B (RPC01-201B) ... 378
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sunbeam (RPC01-301) ... 392
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sunbeam ... 431

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Zuordnung der Patienten auf die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 bei der Auswertung der Studiendaten 63

Abbildung 4-2: Expanded Disability Status Scale 71

Abbildung 4-3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation 89

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS1) 98

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS2) 99

Abbildung 4-6: Patientenfluss nach Berücksichtigung der Kriterien zur Identifikation von Patienten für die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 119

Abbildung 4-7: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT 139

Abbildung 4-8: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT 140

Abbildung 4-9: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berechnung mit Poisson-Modell, Teilpopulation RRMS1 Zeitraum 0 – EOT 141

Abbildung 4-10: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berechnung mit Poisson-Modell, Teilpopulation RRMS2 Zeitraum 0 – EOT 141

Abbildung 4-11: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT 142

Abbildung 4-12: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT 142

Abbildung 4-13: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl der GdE-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitpunkt Monat 12 145

Abbildung 4-14: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl der GdE-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitpunkt Monat 12 145

Abbildung 4-15: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 146

Abbildung 4-16: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 147

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1, 0 – EOT 152

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2, 0 – EOT 153

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1, 0 – EOT 154

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2, 0 – EOT 155

Abbildung 4-21: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT . 156

Abbildung 4-22: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT . 156

Abbildung 4-23: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression (3 Monate statt 6 Monate), Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT 157

Abbildung 4-24: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression (3 Monate statt 6 Monate), Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT 157

Abbildung 4-25: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT 158

Abbildung 4-26: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT 158

Abbildung 4-27: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT 159

Abbildung 4-28: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –

Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT 159

Abbildung 4-29: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 160

Abbildung 4-30: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 160

Abbildung 4-31: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 161

Abbildung 4-32: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 161

Abbildung 4-33: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des Thalamus-Volumens seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 162

Abbildung 4-34: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des Thalamus-Volumens seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 162

Abbildung 4-35: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 178

Abbildung 4-36: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 178

Abbildung 4-37: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC/LCLA z-Score seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 179

Abbildung 4-38: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 179

Abbildung 4-39: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 180

Abbildung 4-40: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 180

Abbildung 4-41: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 180

Abbildung 4-42: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 181

Abbildung 4-43: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 181

Abbildung 4-44: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 182

Abbildung 4-45: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 2,5 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 182

Abbildung 4-46: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 1,25 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 183

Abbildung 4-47: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 2,5 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 183

Abbildung 4-48: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 1,25 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 183

Abbildung 4-49: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1 193

Abbildung 4-50: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2 194

Abbildung 4-51: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1 195

Abbildung 4-52: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2 196

Abbildung 4-53: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1 198

Abbildung 4-54: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2 199

Abbildung 4-55: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1 200

Abbildung 4-56: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2 201

Abbildung 4-57: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 202

Abbildung 4-58: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monate 203

Abbildung 4-59: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 –12 Monate 203

Abbildung 4-60: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monat 204

Abbildung 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate 205

Abbildung 4-62: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate 205

Abbildung 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate 205

Abbildung 4-64: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate 206

Abbildung 4-65: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 –12 Monate 222

Abbildung 4-66: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monate 223

Abbildung 4-67: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 223

Abbildung 4-68: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – Monat 12 224

Abbildung 4-69: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 224

Abbildung 4-70: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monate 225

Abbildung 4-71: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 225

Abbildung 4-72: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 226

Abbildung 4-73: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate 227

Abbildung 4-74: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1 227

Abbildung 4-75: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1 228

Abbildung 4-76: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate 228

Abbildung 4-77: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2 229

Abbildung 4-78: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2 229

Abbildung 4-79: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate 230

Abbildung 4-80: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1 230

Abbildung 4-81: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1 231

Abbildung 4-82: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate 231

Abbildung 4-83: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2 232

Abbildung 4-84: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2 232

Abbildung 4-85: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 239

Abbildung 4-86: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 240

Abbildung 4-87: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 243

Abbildung 4-88: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus der SOC „Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 243

Abbildung 4-89: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Grippeähnliche Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 246

Abbildung 4-90: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 247

Abbildung 4-91: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 247

Abbildung 4-92: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 247

Abbildung 4-93: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 249

Abbildung 4-94: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Grippeähnliche Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 250

Abbildung 4-95: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 257

Abbildung 4-96: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 257

Abbildung 4-97: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 265

Abbildung 4-98: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 266

Abbildung 4-99: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 273

Abbildung 4-100: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 274

Abbildung 4-101: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 284

Abbildung 4-102: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 285

Abbildung 4-103: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 285

Abbildung 4-104: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 286

Abbildung 4-105: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 286

Abbildung 4-106: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 286

Abbildung 4-107: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten im C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 287

Abbildung 4-108: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten im C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate 287

Abbildung 4-109: Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit DMT – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 298

Abbildung 4-110: Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit DMT – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 299

Abbildung 4-111: Subgruppenanalyse nach Anzahl Schüben im vorangegangenen Jahr – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 300

Abbildung 4-112: Subgruppenanalyse nach EDSS-Score zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 301

Abbildung 4-113: Subgruppenanalyse nach EDSS-Score zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 302

Abbildung 4-114: Subgruppenanalyse nach EDSS-Score zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate 302

Abbildung 4-115: Subgruppenanalyse nach Region – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der SOC Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate..... 303

Abbildung 4-116: Subgruppenanalyse nach Geschlecht – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT 304

Abbildung 4-117: Subgruppenanalyse nach GdE-Läsionen zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT..... 305

Abbildung 4-118: Subgruppenanalyse nach Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT Grippeähnliche Erkrankung – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT 306

Abbildung 4-119: Patientenfluss Radiance Part B (RPC01-201B)..... 392

Abbildung 4-120: Patientenfluss Sunbeam (RPC-301) 405

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9HPT	9-Hole Peg Test
ACTH	Adrenokortikotrophes Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ARR	Jährliche Schubrate (annualized relapse rate)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body Mass Index
bpm	Schläge pro Minute (beats per minute)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Verlaufsmodifizierende Therapie (disease modifying therapy)
eCRF	Elektronische Patientenakte (electronic case report form)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOT	End-of-Treatment
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FEV_1	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (forced expiration volume in 1 s)
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdE	Gadolinium-anreichernd (Gadolinium enhancing)
HIV	Humanes Immunodefizienzvirus

i. m.	Intramuskulär
IFN	Interferon
IPD	Individuelle Patientendaten
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LCLA	Low Contrast Letter Acuity
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Kleinste-Quadrate (least-square)
LS-MD	Least-Squares-Mittelwertdifferenz
MCS	Mental Composite Score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MHCS	Mental Health Composite Score
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model with Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSQoL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life 54
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PCS	Physical Composite Score
PHCS	Physical Health Composite Score
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose (relapsing multiple sclerosis)
RR	Relatives Risiko
RR(i)	Invertiertes Relatives Risiko

RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	Short Form 36
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System-Organ-Klasse (System Organ Class)
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25FW	Timed 25-Foot Walk
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse
ULN	Oberer Grenzwert des Normbereichs (upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
β-hCG	Beta human chorionic gonadotropin

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon (IFN) β-1a. Zur Beantwortung der Fragestellung werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

Die vorliegende Nutzenbewertung unterteilt sich entsprechend der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2:

1. Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**)
2. Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (**RRMS2**)

Die Hauptkriterien zur Unterscheidung der beiden Teilpopulationen sind hierbei der Vorbehandlungsstatus (nicht bzw. nicht angemessen vorbehandelt, angemessen vorbehandelt) sowie die Krankheitsaktivität (nicht hoch, hoch). Je nach Zutreffen oder Nicht-Zutreffen dieser Kriterien (detailliert beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2.1) können die Patienten einer der beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 zugerechnet werden.

In der Teilpopulation RRMS2 ist weiterhin zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die mit IFN β-1a, IFN β-1b oder Glatirameracetat vorbehandelt sind, aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika stattgefunden haben musste. Aus den vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten hat Celgene IFN β-1a als zVT für die Nutzenbewertung von Ozanimod ausgewählt. Dementsprechend müssen Patienten, die mit IFN β-1a vorbehandelt sind, zusätzlich aus der Auswertung für die Teilpopulation RRMS2 ausgeschlossen werden.

Die in diesem Dossier angewandte Definition zur Unterteilung der Patienten in die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 ist analog der Definitionen, die in den Nutzenbewertungen von Ocrelizumab (D-332) und Fingolimod (D-412) bei ähnlichen Fragestellungen herangezogen wurden und dort vom G-BA anerkannt worden sind.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden Studien, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien für RRMS1 bzw. RRMS2 (siehe unten) erfüllten.

Damit ein Einschlusskriterium als erfüllt gilt, mussten mindestens 80 % der Patienten in der Studie diesem Kriterium entsprechen. Im Einzelfall konnten auch davon abweichende Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden konnten oder sofern aus anderen Gründen eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation gerechtfertigt ist.

RRMS1

Für die Nutzenbewertung in RRMS1 wurden solche Studien eingeschlossen, bei denen:

1. Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, untersucht wurden;
2. Ozanimod entsprechend den Angaben der Zulassung angewendet wurde;
3. in mindestens einem Vergleichsarm die vom G-BA festgelegte zVT untersucht wurde (IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung);
4. mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen untersucht wurde;

5. randomisierte, kontrollierte Studien (*randomized controlled trials*, RCT) durchgeführt wurden;
6. die Mindeststudiendauer ≥ 6 Monate betrug;
7. die Berichterstattung ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen liefert und die in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden.

RRMS2

Für die Nutzenbewertung in RRMS2 wurden solche Studien eingeschlossen, bei denen:

1. Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie untersucht wurden;
2. Ozanimod entsprechend den Angaben der Zulassung angewendet wurde;
3. in mindestens einem Vergleichsarm die vom G-BA festgelegte zVT untersucht wurde (Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika [IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung]);
4. mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen untersucht wurde;
5. randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt wurden;
6. die Mindeststudiendauer ≥ 6 Monate betrug;
7. die Berichterstattung ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen liefert und die in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden.

Datenquellen

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod zur Behandlung der RRMS basieren auf der Auswertung der beiden Studien Radiance Part B und Sunbeam.

Bei Radiance Part B und Sunbeam handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppendesign zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod bei Patienten mit schubförmiger MS (*relapsing MS*, RMS). In den beiden Studien wurden zwei Ozanimod-Dosierungen 1 × täglich verabreicht und mit der Anwendung einer aktiven Kontrolle, IFN β-1a 30 µg i. m. 1 × wöchentlich, verglichen. Von den beiden untersuchten Ozanimod-Dosierungen, 1 mg und 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid, gelangte die 1-mg-Dosierung zur Zulassung und wird im Folgenden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in kurzem Zeitabstand in denselben Regionen durchgeführt.

Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Weil Radiance Part B und Sunbeam nahezu identische Ein- und Ausschlusskriterien und Prüfpläne zugrunde lagen, weisen die Studienpopulationen eine hohe Homogenität auf. Dies ermöglicht es, nahezu alle Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte als Meta-Analyse zusammenzuführen. Radiance Part B und Sunbeam unterscheiden sich in der Studiendauer: Während die Beobachtungsdauer in Sunbeam beendet wurde, als der letzte Patient für mindestens 12 Monate behandelt worden war, betrug die Beobachtungszeit in Radiance Part B genau 24 Monate.

Um die Nutzenbewertung auf Basis der bestverfügbarsten Evidenz durchzuführen, wurde der IPD-Meta-Analyse die größte Schnittmenge an verfügbaren Daten aus den beiden RCT zugrunde gelegt und der Zeitraum bis einschließlich Monat 12 analysiert. Sowohl in Radiance Part B als auch Sunbeam stehen zu diesem Zeitpunkt vollständige Informationen für alle Patienten zur Verfügung. Da ein Teil der Patienten in Sunbeam über diesen Zeitraum hinaus behandelt wurde, wurde bei der Zusammenfassung der jährlichen Schubrate (*annualized relapse rate*; ARR) und bei Ereigniszeitanalysen, d. h. bei Analysemethoden, die eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Einzelstudien ermöglichen, sämtliche bis zum Ende der Behandlungsphase (End-of-Treatment, EOT) verfügbaren Informationen in der Analyse berücksichtigt.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) sowie dem CONSORT-Flussdiagramm bewertet. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der Aspekte erfolgt getrennt auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Die Ergebnisse zu Design und Methodik sowie zu Verzerrungsaspekten wurden in den entsprechenden Bewertungsbögen der Dossiervorlage dokumentiert.

Bei den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien Radiance Part B und Sunbeam handelt es sich um RCT. Sie entsprechen damit dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Darüber hinaus weisen die Studien sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Für Radiance Part B und Sunbeam stehen die Ergebnisse auf Patientenebene vollständig zur Verfügung; die Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien erfolgte daher als Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) (Evidenzstufe 1a). Die Zusammenfassung als IPD-Meta-Analyse war prospektiv geplant und wurde auch für die Zulassung von Ozanimod durchgeführt.

Es erfolgt eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die in Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte. Als Datengrundlage dienen insbesondere der Studienbericht samt Appendizes sowie weitere Analysen, die entsprechend der Vorgaben der Nutzenbewertung für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

RRMS1

In der Teilpopulation RRMS1, d. h. bei erwachsenen Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, zeigte die Behandlung mit Ozanimod gegenüber der zVT die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

- Eine deutliche Reduktion der **jährlichen Schubrate** (ARR) bis EOT (Rate Ratio [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)]: 0,62 [0,50; 0,76]).
- Eine deutliche Reduktion der Anzahl **Gadolinium-anreichernder (*gadolinium enhancing*, GdE) Läsionen** zu Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,28; 0,52]) sowie der Anzahl an **T2-Läsionen** bis Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,57 [0,49; 0,66]).
- Eine deutliche Verminderung der Hirnatrophie, sichtbar an einer signifikant niedrigeren prozentualen Abnahme des **normalisierten Hirnvolumens** (Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LS-MD) [95 %-KI]: 0,15 %. [0,08; 0,23]), der **kortikalen grauen Substanz** (LS-MD [95 %-KI]: 0,73 % [0,63; 0,82]) sowie des **Thalamusvolumens** (LS-MD [95 %-KI]: 0,34 % [0,16; 0,52]) nach 12 Monaten.[1] Die Abnahme der kortikalen grauen Substanz war zudem im Ausmaß klinisch relevant.
- Eine Verminderung der **Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit** gemessen anhand der Veränderung des Symbol-Digit-Modalities-Tests(SDMT)-Scores nach 12 Monaten (Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,36]).
- Eine Verbesserung der **krankheitsspezifischen Lebensqualität** gemessen anhand der Veränderung des Physical Health Composite Scores (PHCS) des Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQoL-54) nach 12 Monaten (SMD [95 %-KI]: 0,15 [0,05; 0,25]).
- Eine moderate Verbesserung der **generischen Lebensqualität** mit klinisch relevantem Ausmaß gemessen anhand des Anteils der Patienten, die sich gegenüber Baseline im

[1] Abweichend zu anderen Endpunkten mit kontinuierlichen Messwerten, erfolgt die Darstellung der hirnatrophischen Endpunkte primär über die Meta-Analyse der LS-MD, da diese einfacher interpretierbar und daher für den klinischen Alltag von größerer Bedeutung ist, als die üblicherweise für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogene SMD.

Physical Composite Score (PCS) des Short Form 36 (SF-36) nach 12 Monaten um ≥5 Punkte verschlechtert hatten (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 0,75 [0,60; 0,95]).

- Eine deutliche Verringerung der **Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen** (UE) (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,73; 0,84]); zudem eine erhebliche Vermeidung von UE der bevorzugten Begriffen (*Preferred Terms*, PT) **„Grippeähnliche Erkrankung“** (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,07; 0,13]) und **„Fieber“** (RR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,41]) und damit einhergehend eine erhebliche Vermeidung von UE aus der System-Organ-Klasse (*System Organ Class*, SOC) **„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“** (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,15; 0,23]).

Bewertungsrelevante Unterschiede zu Ungunsten von Ozanimod zeigten sich nicht.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS1)

Endpunkt	**Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Mortalität Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	*Bis Monat 12 keine Todesfälle*	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Krankheitsschübe ARR (0 – EOT)	Rate Ratio [95 %-KI]: **0,62 [0,50; 0,76]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,38 [0,28; 0,52]***		
Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,57 [0,49; 0,66]***		
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) (0 – EOT)	HR [95 %-KI]: **1,26 [0,77; 2,06]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,15 % [0,08; 0,23]***		
Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,73 % [0,63; 0,82]***		

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,34 % [0,16; 0,52]***		
Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA			
Veränderung des MSFC z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,04 [−0,06; 0,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,03 [−0,07; 0,13]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des T25FW-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,02 [−0,09; 0,12]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des 9HPT-Scores	SMD [95 %-KI]: **−0,01 [−0,11; 0,09]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des PASAT-3-Scores (nur Radiance Part B, 0 – 24 Monate)	SMD [95 %-KI]: **0,01 [−0,14; 0,16]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des SDMT-Scores (nur Sunbeam)	SMD [95 %-KI]: **0,22 [0,07; 0,36]**	**Nicht quantifizierbar**	**Hinweis**
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %)	SMD [95 %-KI]: **0,00 [−0,11; 0,10]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54			
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,15 [0,05; 0,25]**	**Nicht quantifizierbar**	**Beleg**
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,04 [−0,06; 0,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36			
Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **0,75 [0,60; 0,95]**	**Geringer Zusatznutzen**	**Beleg**
Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **0,96 [0,80; 1,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse[3]	*RR [95 %-KI]:* ***0,78 [0,73; 0,84]***		
SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	RR [95 %-KI]: **0,19 [0,15; 0,23]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
PT „Grippeähnliche Erkrankung“	RR [95 %-KI]: **0,09 [0,07; 0,13]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
PT „Fieber“	RR [95 %-KI]: **0,22 [0,11; 0,41]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**

Endpunkt	**Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
SOC „Untersuchungen“	RR [95 %-KI]: **1,68 [1,22; 2,30]** RR(i)[2] [95 %-KI]: **0,60 [0,43; 0,82]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“[1]	*RR [95 %-KI]:* ***2,00 [1,11; 3,60]*** *RR(i)[2] [95 %-KI]:* ***0,50 [0,28; 0,90]***		
PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“[1]	*RR [95 %-KI]:* ***3,14 [1,43; 6,91]*** *RR(i)[2] [95 %-KI]:* ***0,32 [0,14; 0,70]***		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **1,21 [0,68; 2,15]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,51 [0,24; 1,08]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,75 [0,41; 1,38]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse[4]	RR [95 %-KI]: **1,12 [0,52; 2,41]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

[1]) Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend

[2]) RR(i): Umgedrehte Effektrichtung zur besseren Vergleichbarkeit des Effekts

[3]) Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage

[4]) Folgende Ereignisse wurden als UESI ausgewertet: schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen; bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore, kardiale Störungen; pulmonale Funktionsstörungen; opthalmologische Anomalien; Leberanomalien

Sämtliche Ergebnisse beziehen sich (sofern nicht anders angegeben) auf die Auswertung der IPD-Meta-Analyse für den Zeitraum 0 – 12 Monate.

T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*); ARR: Jährliche Schubrate *(annualized relapse rate)*; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; LS-MD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RR(i): invertiertes Relatives Risiko; RR: Relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (nach Hedges‘ g); SOC: System-Organ-Klasse

RRMS2

In der Teilpopulation RRMS2, d. h. bei erwachsenen Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, zeigte die Behandlung mit Ozanimod gegenüber der zVT die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

- Eine große Reduktion der **jährlichen Schubrate** (ARR) bis EOT (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,23; 0,61]).
- Eine deutliche Reduktion der Anzahl **GdE-Läsionen** zu Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,28]) sowie der Anzahl an **T2-Läsionen** bis Monat 12 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,30; 0,64]).
- Eine deutliche Verminderung der Hirnatrophie, sichtbar an einer signifikant niedrigeren prozentualen Abnahme des **normalisierten Hirnvolumens** (LS-MD [95 %-KI]: 0,29 % [0,09; 0,48]), der **kortikalen grauen Substanz** (LS-MD [95 %-KI]: 0,83 % [0,53; 1,12]) sowie des **Thalamusvolumens** (LS-MD [95 %-KI]: 0,67 % [0,25; 1,09]) nach 12 Monaten.[2] Die Abnahme der kortikalen grauen Substanz war zudem im Ausmaß klinisch relevant.
- Eine moderate Verringerung der **Gesamtrate an UE** (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,63; 0,94]); zudem eine erhebliche Vermeidung von UE des PT **„Grippeähnliche Erkrankung“** (RR [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,30]) und damit einhergehend eine erhebliche Vermeidung von UE aus der System-Organ-Klasse (*System Organ Class*, SOC) **„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“** (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,50]).

Bewertungsrelevante Unterschiede zu Ungunsten von Ozanimod zeigten sich nicht.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 4-2.

[2] Abweichend zu anderen Endpunkten mit kontinuierlichen Messwerten, erfolgt die Darstellung der hirnatrophischen Endpunkte primär über die Meta-Analyse der LS-MD, da diese einfacher interpretierbar und daher für den klinischen Alltag von größerer Bedeutung ist, als die üblicherweise für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogene SMD.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS2)

Endpunkt	**Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Mortalität			
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	*Bis Monat 12 keine Todesfälle*	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Krankheitsschübe			
ARR (0 – EOT)	Rate Ratio [95 %-KI]: **0,38 [0,23; 0,61]**	**Erheblicher Zusatznutzen**	**Beleg**
Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,11 [0,04; 0,28]***		
Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,44 [0,30; 0,64]***		
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS			
Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) (0 – EOT)	HR [95 %-KI]: **4,55 [0,84; 24,63]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,29 % [0,09; 0,48]***		
Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,83 % [0,53; 1,12]***		
Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,67 % [0,25; 1,09]***		
Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA			
Veränderung des MSFC z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,08 [−0,19; 0,36]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,20 [−0,08; 0,47]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des T25FW-Scores	SMD [95 %-KI]: **−0,14 [−0,43; 0,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des 9HPT-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,06 [−0,22; 0,34]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des PASAT-3-Scores (nur Radiance Part B, 0 – 24 Monate)	SMD [95 %-KI]: **0,07 [−0,35; 0,50]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des SDMT-Scores (nur Sunbeam)	SMD [95 %-KI]: **0,11 [−0,29; 0,50]**	Zusatznutzen nicht belegt	–

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %)	SMD [95 %-KI]: **0,20 [−0,09; 0,48]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54			
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,13 [−0,15; 0,41]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,18 [−0,10; 0,45]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36			
Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **0,96 [0,53; 1,74]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **1,02 [0,63; 1,66]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse[2]	*RR [95 %-KI]:* ***0,77 [0,63; 0,94]***		
SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	RR [95 %-KI]: **0,27 [0,15; 0,50]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
PT „Grippeähnliche Erkrankung“	RR [95 %-KI]: **0,10 [0,04; 0,30]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **1,28 [0,30; 5,37]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,57 [0,13; 2,45]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,69 [0,20; 2,42]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse[3]	RR [95 %-KI]: **0,42 [0,07; 2,65]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

[1]) Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend

[2]) Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage

[3]) Folgende Ereignisse wurden als UESI ausgewertet: schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen; bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore, kardiale Störungen; pulmonale Funktionsstörungen; opthalmologische Anomalien; Leberanomalien

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Sämtliche Ergebnisse beziehen sich (sofern nicht anders angegeben) auf die Auswertung der IPD-Meta-Analyse für den Zeitraum 0 – 12 Monate.			
T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*); ARR: Jährliche Schubrate *(annualized relapse rate)*; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; LS-MD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RR: Relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (nach Hedges‘ g); SOC: System-Organ-Klasse			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ozanimod ist das erste Arzneimittel zur Behandlung der RRMS, das unabhängig vom Vorbehandlungsstatus oder der Krankheitsaktivität der Patienten über die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 hinweg einen Zusatznutzen auf Basis einer konsistent hohen Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zeigt. Im Einzelnen ermöglicht die Behandlung mit Ozanimod:

- eine deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) im Vergleich zu IFN β-1a und damit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung,
- ein gegenüber IFN β-1a vergleichbares Risiko für das Auftreten einer bestätigten Behinderungsprogression,
- eine Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit im Vergleich zu IFN β-1a (RRMS1),
- eine gegenüber IFN β-1a vergleichbare (RRMS2) bzw. im Hinblick auf körperliche Aspekte sogar verbesserte (RRMS1) krankheitsspezifische und generische Lebensqualität sowie
- ein positiveres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil als das bereits risikoarme IFN β-1a, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von grippeähnlicher Erkrankung (RRMS1 + RRMS2) und Fieber (RRMS1).

Durch die hohe Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, deckt Ozanimod den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel mit ausgeprägter Wirksamkeit, dessen Einsatzmöglichkeiten nicht durch schwerwiegende Nebenwirkungen oder bedeutende Risiken eingeschränkt wird. Durch die fehlende Notwendigkeit des kardialen Monitorings für kardial nicht vorbelastete Patienten, d. h. für die Mehrzahl der Patienten in der Zielpopulation, und die orale Darreichungsform ist Ozanimod zudem mit einer

vergleichsweise geringen therapeutischen Last verbunden, was vorteilhaft für die Therapieadhärenz und die Verträglichkeit der MS-Therapie ist.

Der Zusatznutzen von Ozanimod wurde auf Grundlage der beiden großen Phase-3-RCT Radiance Part B und Sunbeam bestimmt, deren Ergebnisse mit Hilfe einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst wurden. Insgesamt rechtfertigen Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod in Verbindung mit der hohen Aussagekraft und Konsistenz der zugrundeliegenden Studien in beiden Teilpopulationen des Anwendungsgebiets einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Eine detaillierte Begründung für die Bewertung des Zusatznutzens findet sich in den folgenden Abschnitten.

RRMS1

Mortalität

Im gesamten Behandlungsverlauf ist 1 Patient in RRMS1 verstorben (im Ozanimod-Arm von Radiance Part B), wobei kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde. Bis Monat 12 waren keine Todesfälle aufgetreten.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Ozanimod in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Krankheitsschübe, Behinderungsprogression gemessen anhand Expanded Disability Status Scale (EDSS) sowie Behinderungsprogression gemessen anhand Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) / Low Contrast Letter Acuity (LCLA) bewertet.

Krankheitsschübe

Bezüglich des Auftretens von Krankheitsschüben konnte zu EOT für die Ozanimod-behandelten Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ARR im Vergleich zu IFN-β-1a-behandelten Patienten von 38 % beobachtet werden. Dieser deutliche Effekt zu Gunsten von Ozanimod bestand unabhängig vom gewählten Analysemodell (Negativ-Binomial vs. Poisson) und davon, ob auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt wurden.

Durch die deutliche Reduktion der Schubrate trägt Ozanimod zur Vermeidung eines schwerwiegenden Symptoms der Erkrankung bei.

Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels Magnetresonanztomografie (MRT) bestimmte Krankheitsaktivität bei Ozanimod-Patienten deutlich niedriger als bei Patienten unter IFN β-1a. Sowohl die Anzahl an GdE-Läsionen als auch die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen war zu bzw. bis Monat 12 unter Ozanimod statistisch signifikant und mit 62 % bzw. 43 % in deutlichem Ausmaß verringert.

Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

In Bezug auf die Behinderungsprogression gemessen anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) konnten zu EOT keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So wurde in beiden Behandlungsgruppen bei insgesamt niedriger Ereignisrate eine vergleichbare Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg $\geq$1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) beobachtet. Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich in verschiedenen Sensitivitätsanalysen.

Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

Zusätzlich zur Erhebung über die EDSS wurde die Behinderungsprogression anhand des MSFC und in Kombination mit dem Low-Contrast-Letter-Acuity(LCLA)-Test bestimmt. Hierbei ergab sich in der Studie Sunbeam bei der Veränderung der Einzeldomäne SDMT, d. h. bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit der Patienten, nach 12 Monaten ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β-1a im Ausmaß einer Verbesserung der SMD um 0,22.

In allen weiteren Einzeldomänen des MSFC/LCLA sowie auf Ebene der zusammengefassten z-Scores wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Neben der symptomatischen Behinderungsprogression ist die Bewertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Parameter von hoher klinischer Bedeutung. Als Kernparameter gilt in diesem Zusammenhang die Hirnatrophie, d. h. die Verringerung des Volumens entscheidender Hirnareale über die Zeit. In der IPD-Meta-Analyse zeigte sich hierzu, dass alle untersuchten Parameter der Hirnatrophie – normalisiertes Gesamt-Hirnvolumen, Volumen der kortikalen grauen Substanz und Thalamusvolumen – zu Monat 12 unter Ozanimod in klinisch relevantem Ausmaß weniger stark verringert waren als unter IFN β-1a.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Ergänzend ergibt sich eine Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit. Für den SDMT ist die Aussagekraft der Nachweise geringfügig niedriger, da die Bewertung des Zusatznutzens hier ausschließlich auf den Ergebnissen einer Studie (Sunbeam) beruht. Bei allen übrigen Endpunkten, insbesondere auch bezüglich der ARR, bestehen auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Ozanimod mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens MSQoL-54 sowie des generischen Fragebogens SF-36 bestimmt. Die Auswertung des SF-36 erfolgte hierbei über die ersten 36 Items des MSQoL-54, die identisch zu den Items des SF-36 sind. Für die generische Lebensqualität wurde primär der Anteil der Patienten ausgewertet, die sich in den Summenscores Physical Composite Score (PCS) bzw. Mental Composite Score (MCS) um ≥5 Punkte verschlechtert hatten. Dieses Ansprechkriterium wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren regelmäßig als ausreichende Annäherung an eine Minimal Important Difference (MID) für den SF-36 anerkannt.

Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Ozanimod in Bezug auf die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS nach 12 Monaten. Anhand des Ausmaßes der Verbesserung lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen, die Ergebnisse zeigen dennoch den positiven Effekt durch Ozanimod an (Ausmaß der Verbesserung der SMD: 0,15). Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores Mental Health Composite Score (MHCS) nach 12 Monaten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod bezüglich des Anteils der Patienten, die sich im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte verschlechtert hatten. Das relative Risiko einer entsprechenden Verschlechterung im Ozanimod-Arm war gegenüber der Behandlung mit IFN β-1a um 25 % vermindert; es ist daher von einem moderaten Therapieeffekt Ozanimods auf den SF-36-Summenscore PCS auszugehen. Dieser positive Effekt bestätigte sich in der Analyse der Veränderung des SF-36-Summenscores PCS, in der nach 12 Monaten ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

Im SF-36-Summenscore MCS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Lebensqualität eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, erkennbar an der moderaten Verringerung des relativen Risikos für eine Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS. Ergänzend ergibt sich eine Verbesserung des MSQoL-54-Summenscores PHCS. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist in der Nutzendimension Lebensqualität von einem **Beleg** auf einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß nach § 5 Abs. 7 Nr. 3 der AM-NutzenV als **gering** zu quantifizieren ist.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) sowie der Therapieabbrüche aufgrund UE bewertet. Des Weiteren wurden für die Bewertung des Zusatznutzens Unterschiede zwischen UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von spezifischem Interesse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtraten der UE zeigte sich in der IPD-Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β-1a. Da die Gesamtrate der UE sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält, ist dieses Ergebnis jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant.

Bei der Betrachtung der UE auf Ebene der SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Das relative Risiko eines entsprechenden Ereignisses war unter Ozanimod um 81 % niedriger als unter IFN β-1a, d. h. in erheblichem Ausmaß verringert. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf Unterschiede in den beiden PT „Grippeähnliche Erkrankung“ und „Fieber“ zurückzuführen, deren relatives Risiko unter Ozanimod mit 91 % bzw. 78 % ebenfalls erheblich vermindert war. Infolge der grippeähnlichen Erkrankung brachen 10 Patienten im IFN-β-1a-Arm zudem die Therapie ab während dies bei keinem Patienten unter Ozanimod der Fall war.

Weiterhin wurde für die SOC „Untersuchungen“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Ozanimod beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen geht in diesem Fall insbesondere auf Unterschiede in den beiden PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ zurück, bei denen es sich um Laborwerte und damit um per se nicht patientenrelevante Endpunkte handelt. Dementsprechend werden die Ereignisse dieser SOC nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) waren im untersuchten Zeitraum nur sehr wenige aufgetreten; statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a wurden hierbei nicht beobachtet. Als Nebenanalyse wurde anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zudem untersucht, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen. Auch hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Nebenwirkung eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die insbesondere auf einer bedeutsamen Vermeidung von grippeähnlichen Erkrankungen und Fieber beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Nebenwirkungen von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Der Therapieeffekt ist zudem über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent, tatsächliche Effektmodifikationen konnten nicht identifiziert werden. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig erscheinen lassen, liegen ausschließlich für die Ergebnisse des SDMT vor, der nur in einer der beiden Studien erhoben wurde (Aussagesicherheit hier: Hinweis statt Beleg). Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ozanimod in der Teilpopulation RRMS1. Insbesondere führt die Anwendung von Ozanimod zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von klinischen Schüben, was mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen ist. Des Weiteren vermindert Ozanimod die negativen Auswirkungen der RRMS auf die physischen Aspekte der generischen Lebensqualität. Schließlich ist auch das Risiko von grippeähnlicher Erkrankung und Fieber unter Ozanimod erheblich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung anderer, d. h. nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit in Teilpopulation **RRMS1** entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ozanimod auszugehen.

RRMS2

Mortalität

Im Verlauf der Behandlungsphase der beiden relevanten Studien war in Teilpopulation RRMS2 kein Patient verstorben.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Ozanimod in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Krankheitsschübe, Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS sowie Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA bewertet.

Krankheitsschübe

Bezüglich des Auftretens von Krankheitsschüben konnte zu EOT für die Ozanimod-behandelten Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ARR im Vergleich zu IFN-β-1a-behandelten Patienten von 62 % beobachtet werden. Dieser große Effekt zu Gunsten von Ozanimod bestand unabhängig vom gewählten Analysemodell (Negativ-Binomial vs. Poisson) und davon, ob auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt wurden.

Durch die große Reduktion der Schubrate trägt Ozanimod zur Vermeidung eines schwerwiegenden Symptoms der Erkrankung bei.

Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels MRT bestimmte Krankheitsaktivität bei Ozanimod-Patienten deutlich niedriger als bei Patienten unter IFN β-1a. Sowohl die Anzahl an GdE-Läsionen als auch die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen war zu bzw. bis Monat 12 unter Ozanimod statistisch signifikant und mit 89 % bzw. 56 % in großem Ausmaß verringert.

Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

In Bezug auf die Behinderungsprogression gemessen anhand der EDSS konnten zu EOT keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So wurde in beiden Behandlungsgruppen bei insgesamt niedriger Ereignisrate eine vergleichbare Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) beobachtet. Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich in verschiedenen Sensitivitätsanalysen.

Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

Bei der Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC und LCLA ergaben sich weder auf Ebene der zusammengefassten z-Scores noch auf Ebene der Einzeldomänen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Neben der symptomatischen Behinderungsprogression ist die Bewertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Parameter von hoher klinischer Bedeutung. Als Kernparameter gilt in diesem Zusammenhang die Hirnatrophie, d. h. die Verringerung des Volumens entscheidender Hirnareale über die Zeit. In der IPD-Meta-Analyse zeigte sich hierzu, dass alle untersuchten Parameter der Hirnatrophie – normalisiertes Gesamt-Hirnvolumen,

Volumen der kortikalen grauen Substanz und Thalamusvolumen – zu Monat 12 unter Ozanimod in klinisch relevantem Ausmaß weniger stark verringert waren als unter IFN β-1a.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Ozanimod mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens MSQoL-54 sowie des generischen Fragebogens SF-36 bestimmt (vgl. RRMS1).

Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

Bezüglich der Veränderung der MSQoL-54-Summenscores PHCS und MHCS zeigten sich nach 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität, gemessen als Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der SF-36-Summenscores PCS bzw. MCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt konnten bezüglich der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** von Ozanimod in der Nutzendimension Lebensqualität **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE), der schweren UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund UE bewertet. Des Weiteren wurden für die Bewertung des Zusatznutzens Unterschiede zwischen UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von spezifischem Interesse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtraten der UE zeigte sich in der IPD-Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β-1a. Da die Gesamtrate der UE sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält, ist dieses Ergebnis jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant.

Bei der Betrachtung der UE auf Ebene der SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort". Das relative Risiko eines entsprechenden Ereignisses war unter Ozanimod um 73 % niedriger als unter IFN β-1a, d. h. in erheblichem Ausmaß verringert. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf Unterschiede im PT „Grippeähnliche Erkrankung" zurückzuführen, dessen relatives Risiko unter Ozanimod mit 90 % ebenfalls erheblich vermindert war.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

UESI waren im untersuchten Zeitraum nur sehr wenige aufgetreten; statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a wurden hierbei nicht beobachtet. Als Nebenanalyse wurde anhand der C-SSRS zudem untersucht, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen; auch hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Nebenwirkung eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die insbesondere auf einer bedeutsamen Vermeidung von grippeähnlichen Erkrankungen beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Nebenwirkungen von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Der Therapieeffekt ist zudem über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent, tatsächliche Effektmodifikationen konnten nicht identifiziert werden. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des

Zusatznutzens notwendig erscheinen lassen, liegen nicht vor. Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ozanimod in der Teilpopulation RRMS2. Insbesondere führt die Anwendung von Ozanimod zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von klinischen Schüben, was mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen ist. Des Weiteren ist auch das Risiko von grippeähnlicher Erkrankung unter Ozanimod erheblich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung anderer, d. h. nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit in Teilpopulation **RRMS2** entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ozanimod auszugehen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS im Vergleich zu einer Therapie mit IFN β-1a. Zur Beantwortung der Fragestellung werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis einer Meta-Analyse zweier randomisierter, kontrollierter, Phase-3-Studien dargestellt.

Patientenpopulation, Intervention und zVT werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet sowie die Studientypen, auf denen die Darstellung des Zusatznutzens von Ozanimod beruht.

Patientenpopulation

Laut Fachinformation ist Ozanimod zugelassen zur Anwendung

> „*bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.“* [1]

Im Rahmen der Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der G-BA zudem in Abhängigkeit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Aufteilung des Anwendungsgebiets in die beiden folgenden Teilpopulationen vorgenommen [2]:

1. Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**)
2. Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifzierenden Therapie (**RRMS2**)

Als vorbehandelte Patienten gelten hierbei solche Patienten, die eine angemessene (Vor-) Behandlung von i. d. R. 6 Monaten erhalten haben [2]. Darüber hinaus hat der G-BA keine weiteren Angaben zur Definition der Teilpopulationen vorgegeben.

Zur Vereinfachung der Darstellung werden im folgenden Text und den folgenden Tabellen die Abkürzungen RRMS1 und RRMS2 zur Bezeichnung der beiden Teilpopulationen verwendet.

Intervention

Gemäß Fachinformation wird Ozanimod 1× täglich in einer Dosierung von 0,92 mg (Äquivalent zu 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid) oral eingenommen [1]. In der anfänglichen Aufdosierungsphase wird die Einnahmestärke zweimal gesteigert bis die volle Dosis erreicht ist. Begonnen wird mit einer Dosierung von 0,23 mg (Äquivalent zu 0,25 mg Ozanimod-Hydrochlorid) einmal täglich an den Tagen 1 bis 4, gefolgt von 0,46 mg (Äquivalent zu 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid) einmal täglich an den Tagen 5 bis 7. Ab Tag 8 erhält der Patient die volle Erhaltungsdosis von 0,92 mg Ozanimod einmal täglich.

Die Verabreichung von Ozanimod erfolgt als Ozanimod-Hydrochlorid. Die Angaben in den Studienberichten und den zugehörigen Appendices, beispielsweise in der Bezeichnung der Studienarme, beziehen sich daher überwiegend auf die verabreichte Dosis von Ozanimod-Hydrochlorid; im vorliegenden Modul 4 wird im Hinblick auf die Studiendaten analog verfahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinsichtlich der zVT hat am 08.04.2020 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden, das unter der Vorgangsnummer 2020-B-023 geführt wird [2].

In diesem Beratungsgespräch hatte der G-BA folgende zVT festgelegt:

1. RRMS1

   Interferon(IFN) β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

2. RRMS2

   Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Weiter führt der G-BA aus, dass der Zusatznutzen gegenüber jeder der genannten Alternativen in der entsprechenden Teilpopulation nachgewiesen werden kann.

Aus den vom G-BA vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten der zVT wählt die Celgene GmbH (im Weiteren: Celgene) die folgenden Therapien zum Nachweis des Zusatznutzens von Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS:

1. RRMS1: **IFN β-1a**
2. RRMS2: **Wechsel auf IFN β-1a**

Celgene folgt demnach der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt unter Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
  - Mortalität
- Morbidität
  - Krankheitsschübe
  - Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS
  - Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54
  - Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36
- Nebenwirkungen
  - Unerwünschte Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Schwere unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
  - Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz werden ergänzend zu den oben genannten Endpunkten die mittels MRT bestimmte Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität sowie die

ebenfalls per MRT bestimmte Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression dargestellt. Die hierfür durchgeführten Auswertungen werden nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine detaillierte Aufstellung der für die einzelnen Endpunkte durchgeführten Analysen sowie Ausführungen zu ihrer Patientenrelevanz finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Studientypen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod wird ausschließlich die bestverfügbare Evidenz aus RCT (Evidenzstufe Ib) herangezogen. Sofern möglich, werden die Ergebnisse aus einzelnen RCT mit Hilfe einer IPD-Meta-Analyse (Evidenzstufe Ia) zusammengefasst.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschluss-kriterien in Tabelle 4-3 (RRMS1) bzw. Tabelle 4-4 (RRMS2) erfüllten.

Entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG wurden grundsätzlich nur Studien zur Bewertung herangezogen, in denen mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien erfüllten [3]. Im Einzelfall konnten auch davon abweichende Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden konnten oder sofern aus anderen Gründen eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation gerechtfertigt ist.

Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (RRMS1)

Selektions-kriterium	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
1 Population	Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheits-modifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**)	Population nicht wie definiert
2 Intervention	Ozanimod Anwendung laut Fachinformation Orale Anwendung von 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid[1] 1 × täglich	Intervention nicht wie definiert
3 Vergleichs-therapie	IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA für die jeweilige Teil-population festgelegten zVT oder wurde in nicht zugelassener Dosierung oder nicht zugelassenem Anwendungsschema angewandt
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5 Studientyp	Studie im RCT-Design	Keine Studie im RCT-Design
6 Studiendauer	Studiendauer ≥ 6 Monate	Studiendauer < 6 Monate
7 Ergebnis-darstellung	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studien-bericht, Volltextpublikation in Fachzeit-schriften oder ausführliche Ergebnis-darstellung in Studienregister verfügbar) Einschließlich Meta-Analysen auf Grundlage der Studienrohdaten Publikation in Deutsch oder Englisch	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag) Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur) Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
8 Register-eintrag	–	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *(Nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library)*

[1]) Entspricht einer Dosis von 0,92 mg Ozanimod

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IFN: Interferon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Tabelle 4-4: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (RRMS2)

Selektions-kriterium	**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**
1 Population	Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie **(RRMS2)**	Population nicht wie definiert
2 Intervention	Ozanimod Anwendung laut Fachinformation Orale Anwendung von 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid[1] 1 × täglich	Intervention nicht wie definiert
3 Vergleichs-therapie	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA für die jeweilige Teil-population festgelegten zVT oder wurde in nicht zugelassener Dosierung oder nicht zugelassenem Anwendungsschema angewandt
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5 Studientyp	Studie im RCT-Design	Keine Studie im RCT-Design
6 Studiendauer	Studiendauer ≥ 6 Monate	Studiendauer < 6 Monate
7 Ergebnis-darstellung	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studien-bericht, Volltextpublikation in Fachzeit-schriften oder ausführliche Ergebnis-darstellung in Studienregister verfügbar) Einschließlich Meta-Analysen auf Grundlage der Studienrohdaten Publikation in Deutsch oder Englisch	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag) Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur) Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
8 Register-eintrag	–	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *(Nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library)*

[1]) Entspricht einer Dosis von 0,92 mg Ozanimod

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IFN: Interferon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Population

Die Population der eingeschlossenen Studien musste der im vorherigen Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Definition der Zielpopulation entsprechen.

Intervention

Eingeschlossen wurden Studien nur dann, wenn Behandlungsmodus und Dosierung von Ozanimod den Angaben in der Fachinformation von Zeposia® entsprachen [1].

Vergleichstherapie

Um für die Nutzenbewertung eingeschlossen werden zu können, mussten relevante Studien in zumindest einem der Studienarme Wirksamkeit und Sicherheit der zVT untersucht haben. Berücksichtigt wurden hierbei nur solche Studien, in denen die Vergleichstherapie passend zur jeweiligen Zielpopulation gewählt wurde, und in denen Behandlungsmodus und Dosierung den Vorgaben in der jeweiligen Fachinformation entsprechen.

Endpunkte

Die Nutzenbewertung von Ozanimod erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte. Um in den Studienpool zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschlossen werden zu können, musste eine Studie mindestens einen Endpunkt untersucht haben, der im Anwendungsgebiet von Ozanimod als patientenrelevant angesehen wird. Hierzu gehören insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 genannten Endpunkte.

Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Ozanimod wurden ausschließlich RCT herangezogen, die einen direkten Vergleich mit der zVT in der jeweiligen Teilpopulation ermöglichen.

Ergebnisdarstellung

Für die Nutzenbewertung wurden Publikationen berücksichtigt, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Studienmethodik und Ergebnissen in Anlehnung an die Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) bereitstellen. Hierunter fallen u. a. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern. Meta-Analysen auf Grundlage von Studienrohdaten werden ebenfalls eingeschlossen.

Konferenzbeiträge wurden nicht berücksichtigt, da sie keine ausreichende Beurteilung von Methodik und Ergebnissen ermöglichen. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Meta-Analysen auf Grundlage bereits aggregierter Studiendaten, wie sie beispielsweise in systematischen Übersichtsarbeiten präsentiert werden.

Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Registereintrag

In der Literaturdatenbank der Cochrane Library sind neben Publikationen auch neuere Studienregistereinträge indiziert. Für die bibliografische Literaturrecherche wurden entsprechende Treffer im vorliegenden Dossier formal ausgeschlossen, da laut Dossiervorlage eine separate Suche in den Studienregistern vorgeschrieben ist und die entsprechenden Treffer über diese Suche identifizierbar sein sollten. Ungeachtet dessen wurde überprüft, ob relevante Studien, die anhand von Ausschlusskriterium 7 ausgeschlossen wurden, in der Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden. Dieses Vorgehen sollte verhindern, dass eigentlich relevante Studien aus rein formellen Gründen ausgeschlossen wurden.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die beiden für die Nutzenbewertung definierten Fragestellungen RRMS1 und RRMS2 werden i. d. R. in klinischen Studien nicht alleinstehend untersucht. Allgemein üblicher ist der Einschluss von Patienten mit RRMS (oder RMS) und die anschließende Betrachtung der beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 z. B. in Form von Subgruppenanalysen. Aufgrund dessen wurde eine gemeinsame Literaturrecherche für das gesamte Anwendungsgebiet durchgeführt, die anschließende Selektion der relevanten Studien erfolgte nach Fragestellung getrennt (vgl. Abschnitt 4.2.3.5).

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte die Suche über die Oberfläche von Ovid, für die Cochrane-Datenbank wurde die Cochrane-eigene Suchoberfläche verwendet.

Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) bzw. verwandter Konzepte in anderen Datenbanken.

Die Recherche wurde mit dem Ziel einer möglichst hohen Sensitivität durchgeführt; die Suchstrategie enthält daher nur Suchbegriffe für Intervention in Verbindung mit einem validierten RCT-Filter.

Aufgrund der allgemein niedrigen Trefferzahlen wurden a priori keine weiteren Einschränkungen in der Suchstrategie, wie z. B. die Beschränkung auf Humanstudien, vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suche wurde am 16.04.2020 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde auch Sekundärliteratur in Form von Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten, systematischen Reviews oder ähnlichen Publikationstypen ausgewertet, die entweder durch die Literaturrecherche identifiziert wurden oder Celgene anderweitig bekannt waren. Diese Auswertung ergab jedoch keine zusätzlichen Studien, die nicht durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Das Ziel dieser Suche war die Identifikation aller klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden können. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Ebenso wie in der bibliografischen Literaturrecherche wurde auch in der Studienregistersuche bzw. der Suche in Studienergebnisdatenbanken eine gemeinsame Recherche für das gesamte Anwendungsgebiet durchgeführt, an die sich eine nach Fragestellung getrennte Selektion relevanter Studien anschloss (vgl. Abschnitt 4.2.3.5).

Studienregister

Die Suche wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP) durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt und es wurden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen

Die Suche wurde am 16.04.2020 bzw. für WHO ICTRP am 24.04.2020 durchgeführt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche wurde im Clinical-Data-Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. In beiden Ergebnisdatenbanken wurde die Suche auf Ergebnisse

zu Studien beschränkt, die bereits durch die bibliografische Recherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert wurden.

Die Suche wurde am 16.04.2020 durchgeführt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Die Recherche im EMA-Clinical-Data-Suchportal erfolgte mit Hilfe der *Advanced Search* und über die Bezeichnung des Wirkstoffs („ozanimod“) im Suchfeld „*Active substance name / INN*“. Die Suche wurde am 16.04.2020 durchgeführt. Auf eine weitergehende Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend der Vorgaben verzichtet.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[3]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

[3] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für das vorliegende Dossier wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt; von daher beschränkte sich die Suche auf der Website des G-BA auf Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ozanimod, die durch die vorangegangene Informationsbeschaffung (Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche, Studienregistersuche) identifiziert worden waren. Ozanimod wurde bisher nicht nutzenbewertet, Treffer wurden daher nicht erwartet.

Für die Suche auf der Website des G-BA wurden die zwei folgenden Herangehensweisen gewählt:

- Mit Hilfe der Suchfunktion auf der Website www.g-ba.de
- Mit Hilfe der Übersicht der Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/)

Verwendete Suchbegriffe waren die Bezeichnung des Wirkstoffs („ozanimod“) sowie Studienname oder Studienidentifikationsnummer der in den vorherigen Suchen identifizierten Studien (z. B. „Sunbeam“, „NCT02294058”). Die Suche erfolgte am 17.04.2020. Auf eine weitergehende Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend der Vorgaben verzichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde primär ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Gleichzeitig konnten Treffer in diesem Schritt aber auch ausgeschlossen werden, wenn (z. B. über den Publikationstyp der Referenz) klar erkennbar war, dass es sich um Abstracts oder Reviews und nicht um die Vollpublikation einer Studie handelte. Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel und Abstract nicht möglich war, wurden im Volltext

begutachtet; in diesem Schritt ausgeschlossene Treffer wurden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Um die Vollständigkeit der Literaturrecherche zusätzlich zu überprüfen, wurde Sekundärliteratur (z. B. systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen auf Grundlage bereits veröffentlichter Studiendaten), die nur aufgrund von Ausschlusskriterium A5 (keine Studie im RCT-Design) ausgeschlossen wurden, anschließend dahingehend gescreent, ob sie zusätzliche, in der Literaturrecherche nicht identifizierte Studien zitierten.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienregistern

Die Auswahl einzuschließender Treffer aus der Suche in Studienregistern erfolgte getrennt für die einzelnen Studienregister und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschluss-kriterien (siehe Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4). Grundlage der Selektion waren die im Studienregister hinterlegten Informationen. Die Ausschlussgründe der Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Wie auch bereits bei der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Selektion der Studien unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsens-verfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienergebnisdatenbanken

Wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, wurde die Suche in den Studienergebnisdatenbanken auf Studien beschränkt, die bereits durch die bibliografische Literaturrecherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Es wurde keine erneute Selektion durchgeführt, es sei denn Ausschlusskriterium A7 (Ergebnisdarstellung, vgl. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) war erfüllt.

Suche auf der Website des G-BA

Wie in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben, wurde die Suche auf der Website des G-BA auf Studien beschränkt, die bereits durch die bibliografische Literaturrecherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Es wurde keine erneute Selektion durchgeführt, es sei denn Ausschlusskriterium A7 (Ergebnisdarstellung, vgl. vgl. Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) war erfüllt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Aussagekraft der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patient und behandelnder Person, mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotenzial angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen (z. B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorlagen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen – z. B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einbezogen.

Die Verzerrungspotenzialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten. Von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit wurde ausgegangen, wenn Ergebnisse aus RCT mit einem niedrigen Verzerrungspotential vorlagen, von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit bei Ergebnissen aus RCT mit hohem Verzerrungspotential und von einer geringen qualitativen Ergebnissicherheit, wenn die Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien stammen.

Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den Kategorien Beleg, Hinweis Anhaltspunkt erfolgte entsprechend der Vorgaben im Methodenpapier des IQWiG anhand der qualitativen Aussagekraft der Nachweise in Verbindung mit der Anzahl vorliegender Studien und der Homogenität des beobachteten Therapieeffekts [3]. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist am höchsten (Beleg), wenn 2 oder mehr Studien mit hoher qualitativer Aussagekraft vorliegen und ein homogener Therapieeffekt beobachtet wurde.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[4]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[5] bzw. STROBE-Statements[6] 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um RCT, somit entspricht die Beurteilung und Darstellung des Designs und der Methodik der Studien den Vorgaben. Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

[4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[5] 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.
[6] 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.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Teilpopulationen

Die Festlegung der zVT sieht eine Zweiteilung der Zielpopulation von Ozanimod in die beiden folgenden Teilpopulationen vor (vgl. Abschnitt 4.2.1):

1. Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**)
2. Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheits-modifizierenden Therapie (**RRMS2**)

Die Hauptkriterien zur Unterscheidung der beiden Teilpopulationen sind hierbei der Vor-behandlungsstatus (nicht bzw. nicht angemessen vorbehandelt, angemessen vorbehandelt) sowie die Krankheitsaktivität (nicht hoch, hoch). Je nach Zutreffen oder Nicht-Zutreffen dieser Kriterien können die Patienten in der Studie einer der beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 zugerechnet werden (vgl. Abbildung 4-1).

In der Teilpopulation RRMS2 ist als weiteres Kriterium zu berücksichtigen, dass bei Patienten, die mit IFN β-1a, IFN β-1b oder Glatirameracetat vorbehandelt sind, aufgrund der Festlegung der zVT ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika stattgefunden haben musste. Aus den vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten hat Celgene IFN β-1a als zVT für die Nutzenbewertung von Ozanimod ausgewählt (vgl. Abschnitt 4.2.1). Dementsprechend müssen Patienten, die mit IFN β-1a vorbehandelt sind, zusätzlich aus der Auswertung für die Teilpopulation RRMS2 ausgeschlossen werden.

Eine detaillierte Beschreibung der Kriterien erfolgt im Anschluss an die zusammenfassende Abbildung.

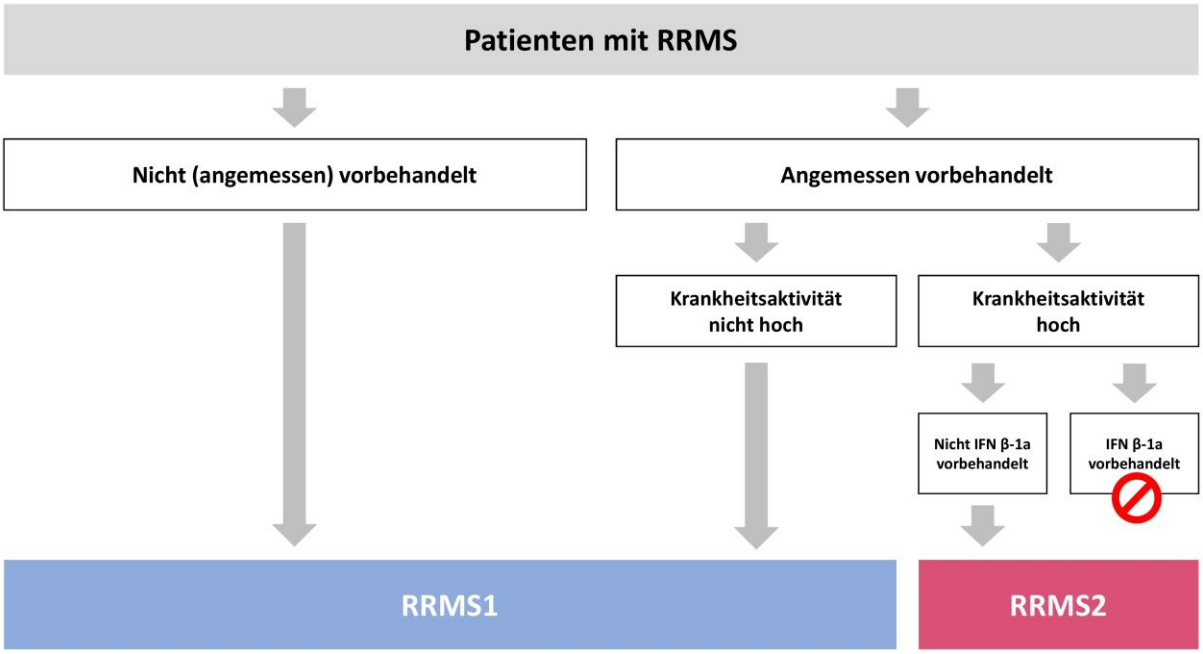

Abbildung 4-1: Zuordnung der Patienten auf die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 bei der Auswertung der Studiendaten
Eigene Darstellung. IFN β-1a: Interferon β-1a; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)

Kriterium: Angemessene Vorbehandlung

Entsprechend der Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch erstreckt sich eine angemessene Vorbehandlung in der MS über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten [2].

Das Kriterium der angemessenen Vorbehandlung gilt bei der Auswertung der relevanten Studien dann als erfüllt, wenn die Patienten im vorangegangenen Jahr für mindestens 6 Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (*disease-modifying therapy*, DMT) behandelt worden waren. Für die Prüfung des Kriteriums war ausschließlich die letzte Behandlung des Patienten relevant.

Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten mit einer Vorbehandlungsdauer von < 6 Monaten werden im vorliegenden Dossier als nicht (angemessen) vorbehandelt angesehen.

Kriterium: Hohe Krankheitsaktivität

Im klinischen Alltag sind klinische Parameter, wie z. B. Schübe, und bildgebende Parameter, wie z. B. Läsionen, zur Bestimmung der Krankheitsaktivität gleichermaßen relevant. Während Schübe ein sichtbares klinisches Symptom der Krankheitsprogression unter DMT darstellen, äußern sich Läsionen, abhängig von ihrer Lokalisation, nicht zwangsläufig direkt im klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung. Subklinische, im MRT erkennbare, aktive Läsionen trotz Behandlung mit DMT (GdE-Läsionen, vgl. Abschnitt zu Definition und Pathogenese der Multiplen Sklerose in Modul 3) sind Abbild akuter Entzündungsprozesse und Zeichen einer interventionsbedürftigen hohen Krankheitsaktivität. Neben dem klinischem Parameter Schub

stellen diese daher den zweiten definierenden Parameter für eine hohe Krankheitsaktivität im Rahmen der Auswertungen für dieses Dossier dar.

Hiervon ausgehend wurde bei der Auswertung der relevanten Studien bei Patienten dann von einer hohen Krankheitsaktivität ausgegangen, wenn sie:

- im vorangegangenen Jahr mindestens einen qualifizierenden Schub, d. h. einen Schub während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vorbehandlung mit DMT (maximaler Abstand zum Ende der Vorbehandlung: 2 Monate), erlebt hatten

  oder

- trotz angemessener Vorbehandlung mit DMT zu Baseline in der MRT-Untersuchung mindestens 1 GdE-Läsion nachgewiesen wurde.

Bei Patienten, die weder im vorangegangenen Jahr einen qualifizierenden Schub erlitten hatten noch eine GdE-Läsion zu Baseline aufwiesen, wurde im vorliegenden Dossier von einer nicht hohen Krankheitsaktivität ausgegangen.

Kriterium: Vorbehandlung mit IFN β-1a (nur RRMS2)

Durch die Auswahl von IFN β-1a als zVT können in der Auswertung der relevanten Studien nur solche Patienten für die Teilpopulation RRMS2 berücksichtigt werden, bei denen ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika stattgefunden hat (Randomisierung auf IFN β-1a) bzw. stattgefunden hätte (Randomisierung auf Ozanimod). Patienten, bei denen kein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika stattgefunden hat – im vorliegenden Fall also Patienten mit IFN-β-1a-Vorbehandlung – werden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Die Definition von Patienten, die mit IFN β-1a vorbehandelt sind, richtet sich nach der bereits dargestellten Definition der angemessenen Vorbehandlung.

Die in diesem Dossier angewandte Definition zur Unterteilung der Patienten in die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 ist analog zu den Definitionen, die in den Nutzenbewertungen von Ocrelizumab (D-332) und Fingolimod (D-412) bei ähnlichen Fragestellungen herangezogen wurden und dort vom G-BA anerkannt worden sind [4, 5].

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam werden die untenstehenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der Intention-to-treat(ITT)-Population und jeweils getrennt nach Fragestellung (RRMS1 und RRMS2).

- Demografische Baseline-Werte
  - Geschlecht
  - Alter

  - Abstammung
  - Ethnie
  - Body Mass Index (BMI)
  - Geografische Region
- MS-Vorgeschichte
  - Alter beim Auftreten der ersten MS-Symptome
  - Alter zum Zeitpunkt der MS-Diagnose
  - Jahre seit Auftreten der ersten MS-Symptome
  - Jahre seit MS-Diagnose
  - MS-Verlaufsform
  - Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Score zu Baseline
  - Anzahl Schübe innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening
  - Anzahl Schübe innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening
- MS-Vorbehandlung
  - Anzahl vorangegangener DMT
  - Art der DMT
- Bildgebende Parameter zu Baseline
  - Anteil Patienten mit ≥ 1 GdE-Läsion
  - Anzahl GdE-Läsionen
  - Anteil Patienten mit ≥ 1 T2-Läsion
  - Anzahl T2-Läsionen
  - Normalisiertes Gesamt-Hirnvolumen
  - Volumen des Thalamus
  - Volumen der kortikalen grauen Substanz

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem

Zusammenhang verstanden werden soll, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [3].

Die folgende Tabelle 4-5 zeigt in einer Übersicht die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung von Ozanimod herangezogen wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-5: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte (Hauptanalyse)

Endpunktkategorie	**Endpunkt**
Mortalität	Mortalität Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge
Morbidität	Krankheitsschübe ARR *Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität*[1] *Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn* *Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn*
	Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) *Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression*[1] *Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen seit Baseline* *Prozentuale Veränderung der kortikalen grauen Substanz seit Baseline* *Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens seit Baseline*
	Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline Veränderung in den Einzeldomänen des MSFC seit Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline
	Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse Anteil Patienten mit mindestens einem UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Endpunktkategorie	Endpunkt
	Anteil Patienten mit mindestens einem SUE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT)
	Schwere unerwünschte Ereignisse
	Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT)
	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
	Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen UE (einschließlich deskriptiver Aufteilung nach SOC und PT)
	Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse
	Anteil Patienten mit mindestens einem UE von spezifischem Interesse[2]

[1]) Klinisch relevanter Parameter, Darstellung erfolgt ergänzend

[2]) Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse sind: Schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen; bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore; kardiale Ereignisse; pulmonale Funktionsstörungen, opthalmologische Anomalien; Leberanomalien

ARR: Jährliche Schubrate *(annualized relapse rate)*; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MCS: Mental Composite Scores; MHCS: Mental Health Composite Score; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PCS: Physical Component Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); SF-36: Short Form 36; SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Patientenrelevanz / Validität

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels

> „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“.

Entsprechend ist die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO anzusehen. Dies wurde auch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Ozanimod bestätigt [6].

Die MS ist eine chronische Erkrankung, die mit zunehmender Morbidität einhergeht, jedoch nicht zwangsläufig früher zum Tod führt. Gesamtüberleben war daher in den Studien Radiance Part B und Sunbeam nicht als eigenständiger Endpunkt definiert. Stattdessen erfolgte die Auswertung der Mortalität im vorliegenden Dossier anhand der Patienten, die infolge eines UE verstorben waren.

Im Dossier dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde die Mortalität folgendermaßen ausgewertet:

- Hauptanalyse
    - Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge

Morbidität

Zentrales Ziel der RRMS-Therapie ist die Eindämmung bzw. Minimierung der Krankheitsaktivität. Hierzu zählt die Verhinderung von Schüben, die den Patienten durch die währenddessen akut auftretenden Symptome stark belasten, sowie die Kontrolle der chronisch fortschreitenden Verschlechterung seines Behinderungsgrads [7, 8]. Im klinischen Alltag wird zudem der Verzögerung der subklinischen Erkrankungsprogression, messbar z. B. mit bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomografie (MRT) eine wichtige Rolle beigemessen [8].

Krankheitsschübe

Patientenrelevanz / Validität

Ein Schub wird definiert als das Auftreten neuer oder die Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch Untersuchung objektiviert werden können und in direktem Zusammenhang mit der MS-Erkrankung stehen. Die Symptome müssen dabei a) mindestens 24 Stunden anhalten, b) mit einem Zeitabstand von mindestens 30 Tagen zu einem vorausgegangenen Schub auftreten und c) nicht durch Änderung der Körpertemperatur oder durch Infektion erklärbar sein. [9]

Art und Ausmaß der auftretenden Symptome sind patientenindividuell sehr unterschiedlich und richten sich nach der Lokalisation der betroffenen Areale im Zentralnervensystem (ZNS) [10]. Als typische Symptome der MS gelten spastische Paresen, Extremitäten- und Gangataxie, Sehstörungen in Form von zentraler Visusminderung oder Doppelbildern, Parästhesien, Dysarthrie sowie Blasen- und Sexualstörungen [10]. Die aus den Schüben resultierenden Symptome können über Wochen oder Monate bestehen bleiben oder auch irreversibel sein [11, 12]; in jedem Fall stellen sie eine beträchtliche Belastung für den Patienten dar [13-15].

Es gibt Daten, die zeigen, dass insbesondere Schübe, die in der frühen Phase der Erkrankung auftreten, mit einer stärkeren Behinderungsprogression sowie einer früheren Konversion zur SPMS assoziiert sind [16-18].

In ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung neuer MS-Arzneimittel benennt die European Medicines Agency (EMA) die Schubrate als einen der relevanten Hauptparameter zur Untersuchung der Wirksamkeit [7]. Die Betrachtung von Schüben der MS, im Speziellen die jährliche Schubrate (*annualized relapse rate*, ARR), wurde vom G-BA in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren regelmäßig anerkannt und zudem im Beratungsgespräch zu Ozanimod als patientenrelevanter Endpunkt benannt [4-6, 19, 20].

Für das vorliegende Nutzendossier wurden klinische Schübe als jährliche Schubrate (*annual relapse rate*, ARR) ausgewertet. Als Schub in diesem Sinne wurde das Auftreten neuer oder sich verschlimmernder neurologischer Symptome der MS entsprechend der anfangs aufgeführten Definition verstanden. Das Auftreten neuer oder sich verschlimmernder Symptome musste mit einer objektiven neurologischen Verschlechterung einhergehen, die durch einen unabhängigen EDSS-Prüfarzt bewertet wurde:

- Zunahme des EDSS-Scores um 0,5 Punkte

  oder

- Zunahme des Scores in mindestens einem den Symptomen des Patienten entsprechenden funktionellen System der EDSS um 2 Punkte

  oder

- Zunahme des Scores in mindestens zwei den Symptomen des Patienten entsprechenden funktionellen Systemen der EDSS um jeweils 1 Punkt

Die Berechnung der Schubrate erfolgte für die Hauptanalyse ausschließlich auf Grundlage der Schübe, die vom EDSS-Prüfarzt als „bestätigt“ dokumentiert wurden.

Zusätzlich zur ARR wurden Schübe kategorisiert nach Schweregrad dargestellt. Hierfür wurden zwei separate Operationalisierungen verwendet.

Zum einen erfolgte die Kategorisierung des Schweregrads des Schubes über die durch den Schub bedingte Notwendigkeit zur stationären Aufnahme. Hospitalisierungen können als objektives Kriterium eines schwerwiegenden Symptoms angesehen werden, da die Patienten durch die stationäre Aufnahme in bedeutsamem Ausmaß an der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten behindert werden. Zudem erfolgt eine Hospitalisierung in aller Regel nur dann, wenn Krankheitssymptome in einem Ausmaß aufgetreten sind, dass Patienten durch eine ambulante Behandlung nicht ausreichend versorgt werden können. In Übereinstimmung mit dieser Einschätzung sind Hospitalisierungen immer als SUE zu melden und können bereits aufgrund dessen als schwerwiegendes Ereignis angesehen werden.

In einer weiteren Analyse erfolgte die Aufteilung der Schübe entsprechend der vom Prüfarzt bewerteten Schwere des Schubes. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Schwere des Schubes auf die relative Intensität im Vergleich zu anderen Schüben bezieht und nicht als absolute Einstufung des Schweregrads der Symptomatik anzusehen ist.

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität sind sowohl klinische Parameter, wie z. B. Schübe, als auch bildgebende Parameter, wie z. B. Läsionen, im klinischen Alltag gleichermaßen relevant. Während Schübe ein sichtbares klinisches Bild der Krankheitsverschlechterung darstellen, äußern sich Läsionen abhängig von ihrer Lokalisation nicht zwangsläufig direkt im klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung. Subklinische, in der Magnetresonanztomografie (MRT) erkennbare Läsionen, wie z. B. die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen oder die

Anzahl neuer GdE-Läsionen, sind Abbild von Entzündungsprozessen und Zeichen einer interventionsbedürftigen Krankheitsaktivität.

MS-Läsionen sind gekennzeichnet durch eine hohe Signalintensität in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen (daher auch als T2-Läsion bezeichnet) [10]. Die Bildung von T2-Läsionen ist eine Folge der im Gehirn ablaufenden Entzündungsreaktionen [21, 22]. Anhand T2-gewichteter MRT-Aufnahmen kann festgestellt werden, ob eine Läsion vorliegt, nicht aber, ob es sich um eine akute oder chronische Läsion handelt.

Diese Unterscheidung kann mit Hilfe der Gadolinium-Kontrastierung erfolgen. Bei gesunden Menschen ist die Blut-Hirn-Schranke für das Kontrastmittel Gadolinium undurchlässig; erst Störungen in der Blut-Hirn-Schranke, wie sie beispielsweise in der frühen Phase der Läsionsbildung auftreten, ermöglichen eine passive Diffusion an entzündete Stellen des ZNS [23, 24]. Gadolinium reichert sich in den Läsionen an, sodass diese im MRT als GdE-Läsion sichtbar werden. Da Reparaturprozesse nach einiger Zeit wieder für den dichten Abschluss der Blut-Hirn-Schranke sorgen und dadurch die Passage von Gadolinium verhindern, zeigen GdE-Läsionen im Gehirn ausschließlich akute Entzündungsreaktionen an [10, 23]. Mit Hilfe der GdE-Läsionen ist es daher möglich auch subklinische Schübe der Erkrankung sichtbar zu machen.

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz zur Bewertung der Krankheitsaktivität und zur Detektion einer subklinischen Verschlechterung der Erkrankung, werden die Anzahl neuer GdE-Läsionen im Gehirn und die Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Eine Ableitung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen erfolgt nicht.

Im Dossier dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der Endpunkt Krankheitsschübe folgendermaßen ausgewertet:

- Hauptanalyse
    - Jährliche Schubrate (ARR)
- Sensitivitätsanalysen
    - Variation des Verteilungsmodells (Poisson statt Negativ-Binomial)
    - Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung
- Nebenanalysen
    - Schweregrad des Schubes
        - Anzahl Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme
        - Anzahl moderater/schwerer Schübe
    - Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität
        - Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn

- Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn

Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

Patientenrelevanz / Validität

Die RRMS ist eine chronische neurologische Erkrankung, bei der es ohne effektive Therapie im Verlauf der Erkrankung in aller Regel zu einer Zunahme im Behinderungsgrad kommt, die einen starken Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten hat [25]. Dementsprechend wird die Prävention der Behinderungsprogression als ein wichtiges Ziel der MS-Therapie angesehen [7]. Im Beratungsgespräch hatte der G-BA zudem die Zeit bis zur Behinderungsprogression als patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet von Ozanimod benannt [6].

Das derzeit am häufigsten eingesetzte Instrument zur Beschreibung der neurologischen Defizite, die durch die MS entstehen, ist die 1983 von Kurtzke entwickelte Expanded Disability Status Scale (EDSS) [26, 27]. Sie beruht auf der standardisierten Bestimmung der Gehfähigkeit sowie 8 weiterer funktioneller Systeme. Die Ergebnisse zur Gehfähigkeit und den funktionellen Systemen werden anschließend zu einem Gesamtscore zusammengefasst, der von 0,0 (keine Behinderung) bis 10,0 (Tod) reicht (vgl. Abbildung 4-2).

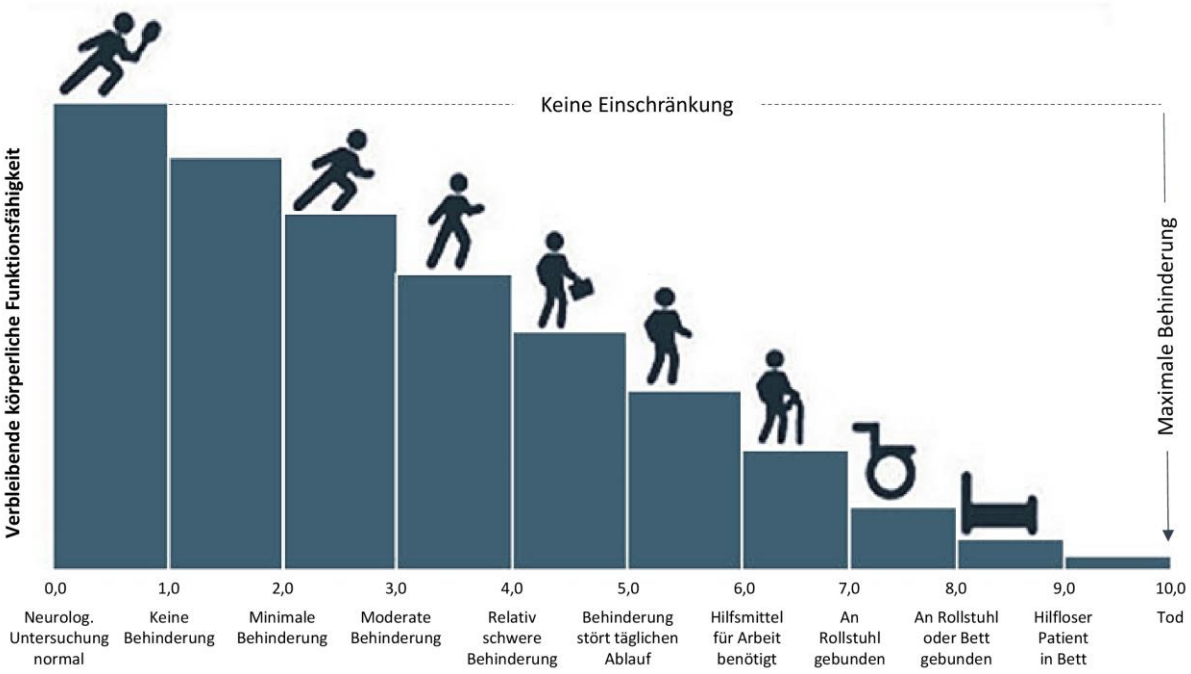

Abbildung 4-2: Expanded Disability Status Scale
Nach Kurtzke 1983 [26]

Die EDSS ist eine nicht lineare Skala. Werte von ≤ 3,5 beschreiben Patienten, bei denen keine maßgebliche Einschränkung der Mobilität vorliegt und bei denen Unterschiede im Gesamtscore vorwiegend durch Unterschiede in den funktionellen Systemen bedingt sind. Im Gegensatz dazu definiert sich der EDSS-Wert von Patienten > 3,5 primär über die Mobilität der Patienten

bzw. über ihre Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen; die Bewertung der funktionellen Systeme spielt in diesem Wertebereich eine zunehmend geringere Rolle.

Die EDSS ist die derzeit am Weitesten verbreitete Methode zur Einschätzung der klinischen Progression der MS. Dennoch bestehen verschiedene methodische Limitationen, die in der Anwendung der EDSS zu beachten sind. Am bedeutendsten ist hierbei die stark subjektiv geprägte Erhebung des Endpunkts, die zu einer hohen Varianz der Intra- und Interrater-Reliabilität führt [28, 29]. Der Einfluss der 8 funktionellen Systeme auf den Gesamtscore ist zudem, wie bereits angemerkt, sehr stark abhängig von der Bewertung der Gehfähigkeit des Patienten. Zudem werden eine Reihe wichtiger Faktoren (z. B. Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten, kognitive Funktion, Stimmung, Belastbarkeit und Lebensqualität) nicht oder nicht ausreichend durch die EDSS erfasst, obwohl sie einen maßgeblichen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten des Patienten haben [28-30]. Untersuchungen von Röver et al. aus 2015 zeigen zudem, dass die über die EDSS gemessene Rate der Behinderungsprogression in neueren klinischen Studien signifikant niedriger liegt als in Studien, die in einem früheren Zeitraum durchgeführt wurden [31]. Als Grund für die geringere Rate der Behinderungsprogression vermuten die Autoren zum einen die verbesserte Diagnostik, die eine frühere Behandlung der Patienten ermöglicht, und zum anderen die verbesserte Behandlung selbst durch die Verfügbarkeit neuer Arzneimittel mit verbesserter Wirksamkeit.

In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde die EDSS regelhaft als geeignetes Instrument zur Bestimmung der Behinderungsprogression anerkannt [4, 19, 20]. Diese Einschätzung wurde vom G-BA im Beratungsgespräch von Ozanimod bestätigt [6].

Eine anerkannte Operationalisierung des Endpunkts stellt die Betrachtung der Zeit bis zur Behinderungsprogression dar, wobei als Behinderungsprogression für Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert $\leq$5,5 Punkte eine in einer zweiten Untersuchung bestätigte Verschlechterung in der EDSS um mindestens 1 Punkt angesehen wird [7].[7] Hierbei sollte die Bestätigung der Behinderungsprogression entsprechend der aktuellen EMA-Leitlinie zur klinischen Untersuchung der MS, sowie konsistent zu den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch, 6 Monate nach ihrem Auftreten erfolgen.

Die bestätige – d. h. anhaltende – Progression der Behinderung um mehr als 1 Punkt in der EDSS bedeutet für den Patienten eine Zunahme seiner MS-Symptomatik in einem Ausmaß, das mit einer deutlichen und vor allem dauerhaften Einschränkung seiner Funktionsfähigkeit verbunden ist. Dementsprechend ist die nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression mit einem Anstieg der EDSS um $\geq$1 Punkt als ein schwerwiegendes Symptom der MS-Erkrankung anzusehen.

[7] Für Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert > 5,5 Punkte empfiehlt die EMA eine Verschlechterung von 0,5 Punkten als Behinderungsprogression anzusehen [7]. Dieses zweite Kriterium ist im vorliegenden Fall jedoch nicht relevant, da in Radiance Part B und Sunbeam nur Patienten mit einem EDSS-Wert von $\leq$5,0 eingeschlossen wurden.

Neben der symptomatischen Bewertung der Behinderungsprogression ist die Bewertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Parameter von hoher Relevanz. Als Kernparameter gilt in diesem Zusammenhang das Ausmaß der Verringerung des Hirnvolumens über die Zeit, d. h. die Hirnatrophie. In einer retrospektiven Analyse der MAGNIMS-Studiengruppe konnte gezeigt werden, dass der Verlust an Gesamt-Hirnvolumen prädiktiv für die EDSS nach 10 Jahren ist [32]. Des Weiteren wiesen Patienten mit Behinderungsprogression in einer Studie von Bergsland *et al.* einen signifikant höheren Verlust an Hirnvolumen pro Jahr auf als Patienten ohne Progression [33]. Konsistent hierzu konnte in einer Post-hoc-Analyse der Fingolimod-Zulassungsstudie FREEDOMS gezeigt werden, dass Patienten mit stärkerem Verlust des Hirnvolumens früher einen EDSS-Wert von 4 oder mehr erreichten [34]. Ein starker Zusammenhang besteht zudem zwischen dem Ausgangsvolumen und der Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression [35]. Aktuelle Studien zeugen vor allem von einem starken Zusammenhang zwischen Atrophie der grauen Substanz und der Behinderungsprogression bzw. der Krankheitsschwere [34, 36, 37]. Insgesamt ist der Verlust der grauen Substanz bei Patienten mit Behinderungsprogression stärker ausgeprägt als bei Patienten mit stabiler Erkrankung und korreliert mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit [38-40].

Insbesondere korreliert der Volumenverlust im Thalamus mit der Behinderungsprogression über die Zeit. Der Thalamus ist eine der Strukturen, die am frühesten von neuropathologischen Prozessen in der grauen Substanz betroffen sind, und die Rate des Volumenverlusts im Thalamus korreliert mit Änderungen in der EDSS [41-44]. Zudem trägt die Atrophie des Thalamus in unabhängiger und zusätzlicher Weise zu einem schlechteren Abschneiden im SDMT bei [45].

Die gezeigten Studien legen nahe, dass die neurologische und neuropsychologische Behinderungsprogression in der MS mit einem Verlust des Hirnvolumens sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz einhergehen. Die pathologischen Veränderungen in weißer und grauer Substanz scheinen weitgehend eigenständige Prozesse zu sein, mit ähnlichen, aber unterscheidbaren Konsequenzen [46-50]. Durch eine Erhebung der MRT-Daten zur Hirnatrophie können frühzeitig therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, die den weiteren Verlauf der Erkrankung beeinflussen [51].

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz zur Bewertung der Krankheitsprogression werden die Veränderung des normalisierten Gesamt-Hirnvolumens, des Volumens der kortikalen grauen Substanz und des Thalamusvolumens im Nutzendossier ergänzend dargestellt. Eine Ableitung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen erfolgt nicht.

Im Dossier dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS folgendermaßen ausgewertet:

- Hauptanalyse
    - Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten)

- Sensitivitätsanalysen
    - Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression
        - Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 3 Monaten)
    - Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0
        - Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt mit Baseline-Wert > 0, EDSS-Anstieg ≥ 1,5 Punkte mit Baseline-Wert = 0; Bestätigung nach 6 Monaten)
    - Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung
        - Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; alle Ereignisse werden berücksichtigt, unabhängig davon, ob sie bestätigt wurden)
- Nebenanalysen
    - Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression
        - Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen seit Baseline
        - Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz seit Baseline
        - Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens seit Baseline

Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC und LCLA

Patientenrelevanz / Validität

Die bekannten Limitationen der EDSS, im Besonderen die Subjektivität bei der Bewertung der einzelnen Systeme sowie die Nicht-Linearität der Messskala, erschweren die Quantifizierung des Ausmaßes der Behinderungsprogression von Patienten mit MS. Die Leitlinie der EMA empfiehlt daher die Erhebung des Behinderungsgrades mit einem weiteren Instrument, beispielsweise mit Hilfe des Multiple Sclerosis Functional Composites (MSFC).

Der 1999 entwickelte MSFC besteht aus insgesamt drei Komponenten, die die Funktionsfähigkeit unterschiedlicher Domänen testen [52]. Im Einzelnen werden mit dem MSFC durch das Gehen einer kurzen Strecke (Timed 25-Foot Walk [T25FW]) die Funktion der unteren Extremitäten, durch die Durchführung eines Steckbrett-Tests (9-Hole Peg Test [9HPT]) die Funktion der oberen Extremitäten und mit Hilfe eines Aufmerksamkeits-/Konzentrationstests (Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT]) die kognitiven Funktionen bestimmt [28]. Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten werden nach der Messung in einen z-Score umgerechnet, d. h. standardisiert, und anschließend zu einem MSFC-Gesamt-Score zusammengefasst.

Als Alternative zum PASAT wird zunehmend häufiger der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) verwendet, der von den Patienten als angenehmer empfunden wird und zudem als

sensitiver bezüglich Änderungen in der Funktion des Arbeitsgedächtnisses und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gilt [53].

Da die ursprüngliche Fassung des MSFC visuelle Komponenten der MS-Progression nicht berücksichtigt, obwohl visuelle Störungen ein häufiges Symptom der Erkrankung sind [9], wurde zusätzlich der Low-Contrast-Letter-Acuity(LCLA)-Test entwickelt. Der LCLA fügt dem MSFC eine vierte Dimension hinzu, die gleichwertig zu den anderen Komponenten in die Berechnung eines Gesamtscores miteinfließen kann [54].

Veränderungen im Sehvermögen stellen eine Beeinträchtigung für die Patienten dar, die direkt vom Patienten wahrgenommen wird; der LCLA bildet dieses Symptom als patientenrelevanten Endpunkt ab. In Radiance Part B und Sunbeam wurde der LCLA in den drei Kontraststufen 100 %, 2,5 % und 1,25 % erhoben. Maßgeblich für die Berechnung des z-Scores ist die Kontraststufe von 100 %, die daher für die Hauptanalyse verwendet wurde. Zusätzlich werden die Ergebnisse des LCLA in den Kontraststufen 2,5 % und 1,25 % dargestellt, da diese Kontraststufen in vergangenen Studien die höchste Unterscheidungskraft zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigten [54].

In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde der MSFC regelhaft als geeignetes Instrument zur Bestimmung der Behinderungsprogression anerkannt [4, 19]. Diese Einschätzung wurde vom G-BA im Beratungsgespräch von Ozanimod bestätigt [6].

Aufgrund seines Aufbaus ermöglicht der MSFC die Erhebung von Domänen, die nicht oder zumindest nicht in gleichem Ausmaß von der EDSS abgedeckt werden. Zudem ist er durch die Verwendung objektiver Testverfahren im Vergleich zur subjektiven Erhebung der EDSS vor Verzerrungen stärker geschützt. Für die EDSS hingegen spricht, dass sie als Erhebungsinstrument stärker als der MSFC etabliert ist und dass die Ergebnisse im Vergleich intuitiver interpretiert werden können. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zur Bestimmung des Zusatznutzens im Endpunkt Behinderungsprogression daher sowohl die Ergebnisse der EDSS als auch des MSFC vorgelegt.

Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse

In der Nutzenbewertung von Ocrelizumab hatte der G-BA angeführt, dass sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Literatur keine validierten Ansprechkriterien für Responder-Analysen für den MSFC/LCLA und seine Einzelkomponenten ableiten lassen [4]. Neuere Studien zu diesem Thema sind Celgene nicht bekannt, sodass weiterhin keine Informationen über validierte Responsekriterien vorliegen.

Zudem waren Responder-Analysen für den MSFC/LCLA in den Studienprotokollen zu Radiance Part B und Sunbeam nicht prädefiniert; ein Umstand, der im Hinblick auf die unzureichend validierten Ansprechkriterien vom G-BA in der Nutzenbewertung von Ocrelizumab ebenfalls kritisch gesehen wurde [4].

Auf die Darstellung von Responder-Analysen wurde im vorliegenden Dossier daher verzichtet, die Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse des MSFC und der Einzelkomponenten des MSFC erfolgte stattdessen anhand der SMD.

Im Dossier dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA folgendermaßen ausgewertet:

- Hauptanalysen
  - Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline
  - Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline
  - Ergebnisse der Einzeldomänen
    - Veränderung in den Einzeldomänen des MSFC seit Baseline
- Nebenanalysen
  - Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 2,5 % bzw. 1,25 %)

Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

Patientenrelevanz / Validität

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels

> „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*".

Im Beratungsgespräch zu Ozanimod hatte der G-BA die Erhebung eines krankheitsspezifischen und eines generischen Fragebogens zur Bestimmung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität empfohlen [6]. Ein in der MS etablierter und für die Erkrankung validierter Fragebogen ist der Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQol-54) [55-57].

Der MSQoL-54 ist ein multidimensionales Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS, in dem sowohl generische als auch MS-spezifische Dimensionen abgefragt werden [56]. Hierfür wurde der generische Fragebogen Short Form 36 (SF-36, vgl. folgender Abschnitt) um 18 MS-spezifische Items erweitert, die sich an die Abfrage der Items des SF-36 anschließen.

Die MS-spezifischen Einheiten des MSQoL-54 umfassen Bereiche wie Erschöpfung oder kognitive Funktion. Insgesamt setzt sich der Fragebogen aus 54 Items zusammen, die zu 2 Summenscores (für körperliche Gesundheit [physical health composite score, PHCS] und für psychische Gesundheit [mental health composite score, MHCS]) sowie zu 12 Subskalen zusammengefasst werden: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Schmerz, Psychisches Wohlbefinden, Vitalität, Gesundheitswahrnehmung, Soziale Funktionsfähigkeit, Kognitive Funktionsfähigkeit, Gesundheitliche

Sorgen, Lebensqualität gesamt, Sexuelle Funktionsfähigkeit. Daneben werden noch die Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion und Veränderung der Gesundheit ausgewertet.

Der Fragebogen ist so konstruiert, dass er von den Patienten selbst ausgefüllt werden kann, aber auch eine Bearbeitung durch einen Interviewer möglich ist, wenn der Patient aufgrund seines Krankheitsgrades dazu nicht in der Lage ist. Der MSQoL-54 zählt zu den weitverbreitetsten MS-spezifischen Fragebögen und zeichnet sich insbesondere durch seine Verfügbarkeit in vielen Sprachen, u. a. auch Deutsch, aus.

In psychometrischen Testungen zeigte der MSQoL-54 eine gute bis sehr gute Reliabilität, erkennbar an Cronbachs-Alpha-Werten im Bereich von 0,75 bis 0,96 für die Summenscores und die Subskalen des Fragebogens [56, 57]. In der Untersuchung von Vickrey *et al.* zeigten sich Floor-Effekte für die Subskalen Körperliche Rollenfunktion und Körperliche Funktionsfähigkeit sowie Ceiling-Effekte für die Subskala Emotionale Rollenfunktion; insgesamt bestätigte die Validierungsstudie jedoch die Konstruktvalidität des Instruments anhand moderater Assoziationen mit Symptomschwere, Messungen der Gehfähigkeit, der Rollenfunktion (Beschäftigungsstatus) und psychischer Gesundheit (depressive Symptome) [56]. Der MSQoL-54 besitzt eine hohe Änderungssensitivität: In der Validierungsstudie zeigte sich, dass der Fragebogen zwischen vier, nach selbstberichteter Schwere der MS-Symptomen gebildeten, Gruppen eindeutig unterscheiden konnte. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen waren hierbei in allen Fällen statistisch signifikant und im Ausmaß größer als das 1,5-fache der Standardabweichung [56].

Der MSQoL-54 ist demnach ein international verwendeter, etablierter Fragebogen, der als validiertes Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von MS-Patienten anzusehen ist [55-57].

Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse

Die Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse des MSQoL-54 erfolgte anhand der SMD. Auf die Darstellung von Responder-Analysen wurde im vorliegenden Dossier verzichtet, da zum jetzigen Zeitpunkt keine validierte Minimal Important Difference (MID) bekannt ist, die für eine Responder-Analyse hätte herangezogen werden können.

Im Dossier dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 folgendermaßen ausgewertet:

- Hauptanalyse
    - Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline
    - Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline
- Nebenanalysen
    - Werte im Studienverlauf

- Ergebnisse der Einzeldomänen
  - Veränderung der Einzeldomänen des MSQoL-54 seit Baseline

Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

Patientenrelevanz / Validität

Neben der krankheitsspezifischen Lebensqualität hatte der G-BA im Beratungsgespräch zu Ozanimod zusätzlich die Erhebung der generischen Lebensqualität empfohlen z. B. über den Fragebogen Short Form 36 (SF-36) [6].

Der SF-36 wird in klinischen Studien sehr häufig eingesetzt und gilt als etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der generischen Lebensqualität, das für den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde und in insgesamt 160 Sprachen verfügbar ist [58-60]. Die 36 Items des SF-36 werden zu 2 Summenscores (Körperlicher Summenscore [Physical Composite Score, PCS], Psychischer Summenscore [Mental Composite Score, MCS] sowie den folgenden 8 Dimensionen zusammengefasst: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden.

In der Vergangenheit wurde der SF-36 vom G-BA in vielen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen (z. B. Guselkumab, D-330, Siltuximab, D-119, Ocrelizumab, D-332 [4, 61, 62]).

Eine eigenständige Erhebung des SF-36 war in den Zulassungsstudien Radiance Part B und Sunbeam nicht vorgesehen. Da die ersten 36 Fragen des MSQoL-54, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, mit den Fragen des SF-36 übereinstimmen, hätte dies zu einer unnötigen Zusatzbelastung der Patienten durch die Doppelbeantwortung der Fragen geführt.

Da es sich in den beiden Instrumenten um identische Fragen mit identischen Antwortmöglichkeiten handelt, ist eine Aussage zur generischen Lebensqualität mittels des SF-36 anhand der erhobenen Daten dennoch möglich. Hierzu wurden die ersten 36 Fragen des MSQoL-54 extrahiert und mittels der Scoring-Anweisungen der Version v1 des SF-36 post hoc zu den Summenscores MCS und PCS zusammengefasst.

Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse

Die Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse des SF-36 erfolgte über die Betrachtung der Patienten, die sich in den Summenscores PCS bzw. MCS um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline verschlechtert hatten. In vergangenen Verfahren, u. a. auch in der Nutzenbewertung des MS-Arzneimittels Ocrelizumab, wurde dieses Ansprechkriterium vom G-BA regelmäßig als eine ausreichende Annäherung an eine geeignete MID für die Summenscores des SF-36 angesehen [4, 63, 64].

Im Dossier dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der Endpunkt Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 folgendermaßen ausgewertet:

- Hauptanalysen
  - Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline
  - Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline
- Nebenanalysen
  - Veränderung der SF-36-Summenscores seit Baseline
    - Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline
    - Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline
  - Werte im Studienverlauf

Nebenwirkungen

Patientenrelevanz / Validität

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels

> „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*".

Die Bewertung in der Nutzendimension Nebenwirkungen erfolgt anhand der unerwünschten Ereignisse, die innerhalb der relevanten Studien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation (genauer: vom Zeitpunkt der ersten Dosis bis zu 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis) aufgetreten sind. Generell ist hierbei zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Anwendung der Studienmedikation und Auftreten eines UE nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang zwischen beiden gleichzusetzen ist.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA werden im vorliegenden Nutzendossier UE, SUE und schwere UE sowie Therapieabbrüche ausgewertet. Die Darstellung erfolgt sowohl als Gesamtrate als auch aufgeteilt nach System-Organ-Klassen (System Organ Class, SOC) bzw. Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT) entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1.

Die Kategorisierung der UE nach Schweregrad durch den Prüfarzt war im Studienprotokoll der relevanten Studien prädefiniert und erfolgte innerhalb der Kategorien mild, moderat und schwer. Es handelt sich hierbei um eine in MS-Studien etablierte und adäquate Vorgehensweise zur Kategorisierung der Schwere eines UE. Die Aufteilung der UE nach Common-

Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Graden [65], wie sie vom G-BA bevorzugt wird, ist in klinischen Studien zur MS hingegen nicht üblich und war dementsprechend nicht präspezifiziert. Eine nachträgliche Klassifizierung nach CTCAE-Grade ist nicht möglich.

Neben den üblichen UE-Kategorien wurden in den Studien Radiance Part B und Sunbeam zudem unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) ausgewertet. Die Auswahl dieser UESI basierte auf vorläufigen Sicherheitsinformationen, die in den Phase-1-Studien mit Ozanimod gewonnen worden waren, auf potentiellen Risiken aufgrund des immunsuppressiven Wirkmechanismus sowie aus dem bekannten Sicherheitsprofil anderer S1P-Rezeptor-Agonisten.

Die folgenden Ereignisse sollten vom Prüfarzt in der elektronischen Patientenakte (*electronic case report form*, eCRF) als UESI gekennzeichnet werden (für Details siehe Tabelle 4-108):

- Schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen
- Bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore
- Kardiale Störungen
- Pulmonale Funktionsstörungen
- Opthalmologische Anomalien
- Leberanomalien

Bei MS-Patienten stellen psychische Probleme, im Speziellen Depressionen und suizidale Neigungen eine bedeutende Komorbidität dar. Etwa 60 % der MS-Patienten leiden zumindest zeitweise an einer Depression; die Selbstmordrate liegt bei diesen Patienten etwa 7,5-fach höher als bei Kontrollpersonen gleichen Alters [66, 67]. Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme wurde das Suizidrisiko in den Studien Radiance Part B und Sunbeam daher mit Hilfe der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) erfasst. Bei der C-SSRS handelt es sich um einen validierten Fragebogen, in dem das Suizidrisiko des Patienten anhand einer Reihe zielgerichteter Fragen eingeschätzt werden soll. Entsprechend dieser Fragen ist die C-SSRS in die beiden Teilbereiche Suizidgedanken (von 1 „Wunsch tot zu sein“ bis 5 „aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz“) und suizidales Verhalten (von 6 „vorbereitende Schritte oder vorbereitendes Verhalten“ bis 9 „nicht tödlicher Suizidversuch“) aufgeteilt [68].

Im Dossier dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurden UE in den folgenden Endpunkten ausgewertet:

<u>Unerwünschte Ereignisse:</u>

- Hauptanalyse
    - Anteil Patienten mit mindestens einem UE
- Nebenanalysen
    - Differenzierung nach SOC bzw. PT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:

- Hauptanalyse
    - Anteil Patienten mit mindestens einem SUE
- Nebenanalysen
    - Differenzierung nach SOC bzw. PT

Schwere unerwünschte Ereignisse:

- Hauptanalyse
    - Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE
- Nebenanalysen
    - Differenzierung nach SOC bzw. PT

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen:

- Hauptanalyse
    - Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE
- Nebenanalysen
    - Differenzierung nach SOC bzw. PT

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse:

- Hauptanalyse
    - Anteil Patienten mit mindestens einem UESI
- Nebenanalysen
    - Differenzierung nach Schweregrad / Schwere
    - Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS)

4.2.5.2.4 Verwendete statistische Methodik

Auswertungspopulationen

Der folgende Abschnitt beschreibt die Definitionen der Analysepopulationen, wie sie für die Auswertungen im vorliegenden Dossier verwendet wurden. Zusätzlich hierzu wird in der Zielpopulation zwischen den beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 unterschieden (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.1).

Intent to treat

Zur Intent-to-treat(ITT)-Population zählen sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

bei Auswertungen innerhalb der ITT-Population folgte der Zuordnung der Patienten durch die Randomisierung und nicht – sofern diese abweicht – der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

Die ITT-Population war die maßgebliche Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte.

Safety

Die Safety-Population beinhaltet sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Bei Auswertungen wurden Patienten in der Safety-Population entsprechend der im Studienverlauf erhaltenen höchsten Ozanimod-Dosierung (maximal: 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid) ausgewertet und nicht – sofern diese abweicht – entsprechend der Zuordnung durch die Randomisierung.

Die Safety-Population war die maßgebliche Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte.

Auswertungsmethoden

Sämtliche nachfolgend beschriebenen Analysen wurden mit der Software SAS, Version 9.4, durchgeführt.

Analysen mit Zählvariablen (Jährliche Schubrate)

Beobachtete Schübe werden als jährliche Schubrate mit einem stratifizierten Regressionsmodell auf Grundlage der Negativ-Binomial-Verteilung und adjustiert nach Region, Alter zu Baseline und Anzahl GdE-Läsionen zu Baseline analysiert. Das Modell enthielt die Zeit in der Studie als log-transformierte Offset-Variable, um die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen. Angegeben werden die nach Region, Alter zu Baseline und Anzahl GdE-Läsionen zu Baseline adjustierten jährlichen Schubraten einschließlich zugehöriger 95 %-KI, das Ratenverhältnis (*rate ratio*) mit 95 %-KI sowie der p-Wert. Die verwendeten Stratifikationsvariablen sind in den Ergebnistabellen vermerkt.

Die Analyse der Anzahl an GdE-Läsionen im Gehirn zu Monat 12 sowie der neuen / sich vergrößernden T2-Läsionen im Gehirn bis Monat 12 erfolgte im Einklang mit dem Zulassungsverfahren ebenfalls mit einem stratifizierten Regressionsmodell auf Grundlage der Negativ-Binomial-Verteilung, dass die Zeit in der Studie als log-transformierte Offset-Variable enthielt. Für die Anzahl an GdE-Läsionen im Gehirn sowie der neuen / sich vergrößernden T2-Läsionen werden ausschließlich die Ergebnisse der Ratenverhältnisse sowie deren meta-analytische Zusammenfassung dargestellt (jeweils einschließlich zugehöriger 95 %-KI).

Analysen mit binären Messwerten

Für Analysen mit binären Messwerten wurden Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) sowie die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet, jeweils mit entsprechendem 95 %-KI. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte bei Endpunkten mit binären Messwerten vornehmlich auf Grundlage des RR.

Die Schätzung des Therapieeffekts erfolgte anhand einer stratifizierten logistischen Regression, die im Einzelnen verwendeten Stratifikationsvariablen sind in den Ergebnistabellen vermerkt. In Fällen, in denen das Modell mit Stratifikationsvariablen nicht schätzbar war, wurde auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Tests zum Signifikanzniveau von 0,05 beurteilt. Um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, wurde bei Vorliegen von Nullzellen ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

Analysen mit kontinuierlichen Messwerten

Die Darstellung der mittleren Veränderung seit Baseline erfolgte anhand des Kleinste-Quadrate(Least-Square, LS)-Mittelwerts und dem zugehörigen 95 %-KI, die anhand eines Kovarianzanalyse-Modells (analysis of covariance, ANCOVA) mit den Kovariaten Baseline und Behandlung sowie ggf. Stratifikationsfaktoren berechnet wurden. Die Auswertung der Veränderung seit Baseline über den gesamten Studienverlauf erfolgte mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM) mit den festen Faktoren Baseline, Behandlung, Zeitpunkt, Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion und ggf. Stratifikationsfaktoren, sowie dem Zufallsfaktor Untersuchung. Zur Bewertung des Therapieeffekts wurde die LS-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) herangezogen, die Bewertung der klinischen Relevanz des Therapieeffekts erfolgte mit Hilfe der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges‘ g.

Ereigniszeitanalysen

Zur Schätzung der Verteilung der Zeit bis zum ersten Auftreten des ersten Ereignisses in Ereigniszeitanalysen wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet und als mediane Zeit mit 95 %-KI angegeben. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mithilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells stratifiziert nach Region, Alter und EDSS-Baseline-Wert berechnet und als Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI angegeben. Zur Korrektur von Bindungen wurde die Efron-Methode verwendet. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, die jeweils verwendeten Stratifizierungsfaktoren sind in den Ergebnistabellen angegeben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[8] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[10, 8] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.3) 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.

Bei der Durchführung von Meta-Analysen sind zwei grundlegende Modelle zur statistischen Zusammenfassung der Ergebnisse aus Einzelstudien zu unterscheiden. Im derzeit am häufigsten angewandten Modell erfolgt die Meta-Analyse durch die statistische Zusammenfassung der meist aus Publikationen verfügbaren, bereits aggregierten Studiendaten. Dabei wird aus den in

[8] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[9] 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.
[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

den einzelnen Studien gemessenen Effektstärken unter Berücksichtigung der Fallzahlen und der Varianz ein Gesamteffekt berechnet [3, 69]. Hiervon abzugrenzen ist die Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analyse), worunter die Berechnung des Gesamteffekts unter Berücksichtigung der auf Patientenebene verfügbaren Daten aus den einzelnen Studien zu verstehen ist [3, 69]. IPD-Meta-Analysen besitzen gegenüber der „klassischen“ Meta-Analyse verschiedene Vorteile: So kann beispielsweise die Auswahl relevanter Patienten zwischen beiden Studien homogenisiert werden; Annahmen, die für die Modellierung getroffen wurden, können überprüft werden [69].

Für die Durchführung der IPD-Meta-Analyse stehen zwei Vorgehensweisen zur Verfügung: das 1-Schritt-Verfahren und das 2-Schritt-Verfahren. Im 1-Schritt-Verfahren werden sämtliche Patientendaten zu einem gemeinsamen Datenpool zusammengeführt, der dann in einem allgemeinen statistischen Modell mit festen oder zufälligen Effekten ausgewertet wird, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit eingeht [3, 69].

Das 2-Schritt-Verfahren teilt sich hingegen in die beiden folgenden Teilschritte [69]:

- Im 1. Schritt werden die beteiligten Studien zunächst auf Patientenebene eigenständig ausgewertet.
- Anschließend werden die im 1. Schritt erhaltenen aggregierten Daten mit Hilfe eines geeigneten Modells mit festen oder zufälligen Methoden zu einem Gesamteffekt-schätzer zusammengefasst. Für diesen 2. Schritt werden oft die Standard-Methoden der „klassischen“ Meta-Analyse verwendet.

Im vorliegenden Nutzendossier wird zur Zusammenfassung der Studienergebnisse eine 2-Schritt-IPD-Meta-Analyse durchgeführt.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten die beiden Studien Radiance Part B und Sunbeam zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod identifiziert werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5). Beide Studien wurden gemeinsam geplant, haben ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in kurzem Zeitabstand in denselben Regionen durchgeführt. Weil Radiance Part B und Sunbeam nahezu identische Ein- und Ausschlusskriterien und Prüfpläne zugrunde lagen, weisen die Studienpopulationen eine hohe Homogenität auf. Dies ermöglicht es, nahezu alle Analysen (Ausnahme: PASAT-3, SDMT) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte als IPD-Meta-Analyse zusammenzuführen. Radiance Part B und Sunbeam unterscheiden sich in der Studiendauer: Während die Beobachtungsdauer in Sunbeam beendet wurde, wenn der letzte Patient für mindestens 12 Monate behandelt worden war, betrug die Beobachtungszeit in Radiance Part B für jeden Patienten genau 24 Monate.

Um die Nutzenbewertung auf Basis der bestverfügbarsten Evidenz durchzuführen, wurde der IPD-Meta-Analyse die größte Schnittmenge an verfügbaren Daten aus den beiden RCT zugrunde gelegt und der Zeitraum bis Monat 12 analysiert. Für die Zusammenfassung der ARR und bei Ereigniszeitanalysen, d. h. bei Analysemethoden, welche die unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Einzelstudien berücksichtigen, wurden sämtliche über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus verfügbaren Informationen in der Analyse berücksichtigt.

Für die meta-analytische Zusammenfassung der Studiendaten wurde die Methode der inversen Varianzgewichtung mit Studie als festem Effekt verwendet. Zusätzlich wurden Modelle mit zufälligen Effekten mit der Methode nach DerSimonian und Laird berechnet. Liegen weniger als 5 Studien vor, stoßen Meta-Analysen mit zufälligen Effekten jedoch an ihre Grenzen, da die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist [3]. Aus diesem Grund werden zur Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der Meta-Analyse mit festen Effekten herangezogen, die Darstellung der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten erfolgt ergänzend. Auf den Einsatz der Knapp-Hartung-Methode zur Adjustierung der Teststatistiken und KI wurde aufgrund der geringen Anzahl an Studien (< 5) ebenfalls verzichtet. Die Berechnung der Meta-Analyse erfolgte mit dem Programm R (Version 3.3.3) unter Verwendung des Pakets „meta“.

Die Bewertung der Heterogenität der Meta-Analyse wird im Rahmen dieses Dossiers mit Hilfe von Cochrans Q vorgenommen. Hierbei wird bei einem p-Wert > 0,05 von keiner bzw. höchstens geringfügiger Heterogenität der Studien ausgegangen, so dass das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Bei einem p-Wert ≤ 0,05 wird hingegen von einem Hinweis auf Heterogenität ausgegangen. In diesem Fall ist die Zusammenfassung der Ergebnisse in der IPD-Meta-Analyse ggf. nicht sinnvoll. Es wird daher geprüft, ob sich aus den Ergebnissen der Einzelstudien eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens ergibt. Ist dies nicht der Fall, wird auch weiterhin bei der Bewertung des Zusatznutzens auf das Ergebnis der IPD-Meta-Analyse abgestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen für einzelne Endpunkte

ARR (Abschnitt 4.3.1.3.1.2)

In den folgenden Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit der ARR in der Meta-Analyse überprüft:

- Variation des Verteilungsmodells: Poisson statt Negativ-Binomial

  Für die primäre Analyse der ARR war in den Studien Radiance Part B und Sunbeam die Verwendung der Poisson-Verteilung prädefiniert. Auf Wunsch der EMA wurde die ARR zusätzlich unter Verwendung der Negativ-Binomial-Verteilung berechnet und für die europäische Zulassung als maßgeblich herangezogen [70]. Aufgrund dessen wurde im vorliegenden Dossier ebenfalls das Negativ-Binomial-Modell als Hauptanalyse herangezogen; die zusätzliche Berechnung dieses Modells war im statistischen Auswertungsplan der Studien Radiance Part B und Sunbeam bereits prädefiniert.

  Die Ergebnisse der ursprünglichen primären Analyse mit dem Poisson-Modell werden im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

- Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung

  In der Hauptanalyse wurden nur solche Schübe berücksichtigt, bei denen vom behandelnden Prüfarzt abschließend bestätigt wurde, dass sämtliche protokoll-definierten Kriterien für einen Schub erfüllt waren. Abweichend hiervon wurden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche im eCRF dokumentierten Schübe berücksichtigt, d. h. bestätigte und unbestätigte Schübe.

Zeit bis zur Behinderungsprogression (Abschnitt 4.3.1.3.1.3)

In den folgenden Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit der Analyse der Zeit bis zur Behinderungsprogression in der Meta-Analyse überprüft:

- Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression

  In der Hauptanalyse wurde eine Behinderungsprogression dann als bestätigt, d. h. dauer-haft bestehend, angesehen, wenn der EDSS-Wert über einen Zeitraum von 6 Monaten um mindestens 1 Punkt höher lag als zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung. Für die Sensitivitätsanalyse wurde dieser Zeitraum dahingehend variiert, dass eine Bestätigung der Behinderungsprogression bereits nach 3 Monaten stattfinden konnte. Es handelt sich hierbei um eine übliche Variation bei der Bewertung der Behinderungsprogression in Studien zur RRMS.

- Variation der Berücksichtigung von Patienten mit einem EDSS-Baseline-Wert von 0

  Für diese Sensitivitätsanalyse wurde bei Patienten mit einem EDSS-Baseline-Wert von 0 eine Behinderungsprogression nur dann angenommen, wenn sich die EDSS um $\geq 1{,}5$ Punkte verschlechterte. Bei Patienten mit einem Baseline-Wert > 0 blieb das Kriterium der Behinderungsprogression unverändert, d. h. eine Verschlechterung um 1 Punkt wurde als Progression angesehen.

Diese Sensitivitätsanalyse ist in der Nicht-Linearität der EDSS begründet, die insbesondere gegenüber Veränderungen im unteren Bereich der Skala weniger sensitiv ist. Der in der Sensitivitätsanalyse notwendige EDSS-Anstieg von ≥1,5 Punkten bei Patienten mit einem Baseline-Wert von 0 soll sicherstellen, dass es sich tatsächlich um eine relevante Steigerung der Behinderungsprogression in diesem Bereich der EDSS handelt.

- Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung

  In der Hauptanalyse wurden als Behinderungsprogression nur solche Ereignisse berücksichtigt, bei denen die EDSS-Verschlechterung um ≥1 Punkt nach mindestens 6 Monaten bestätigt wurde. Abweichend hiervon wurden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche Ereignisse berücksichtigt, in denen eine Verschlechterung der EDSS um ≥1 Punkt aufgetreten war, unabhängig davon, ob die Behinderungsprogression nach 6 Monaten bestätigt werden konnten oder nicht.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [3]. Die Ähnlichkeit der Subgruppen wurde mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-3).

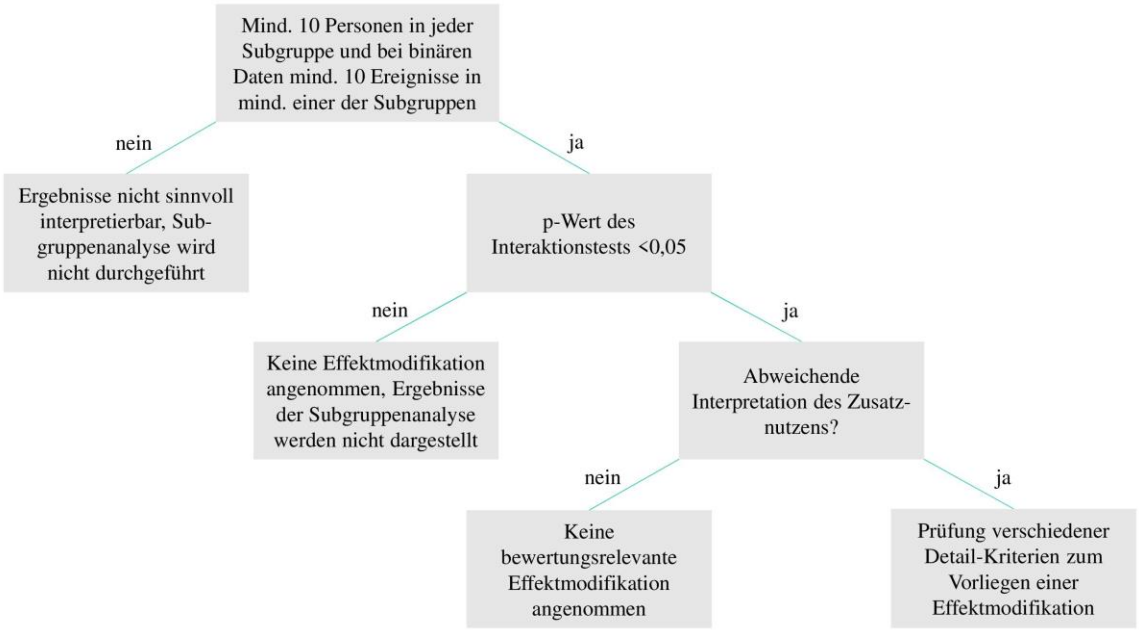

Abbildung 4-3: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation

Erster Schritt der Überprüfung war der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mithilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Im vorliegenden Fall wurde hierfür der Test auf Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung des entsprechenden Modells verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wurde jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen waren und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretierbar ist. Entsprechend den Vorgaben der

Nutzendossiervorlage wurden die Ergebnisse des Interaktionstests daher nur dann berichtet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests

	Ozanimod		**IFN β-1a**	
	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse
Kategorie 1	n_1	e_1	n_2	e_2
Kategorie 2	n_3	e_3	n_4	e_4
e: Anzahl von Ereignissen n: Anzahl von Patienten				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ und $n_3 + n_4 \geq 10$. Bei 3 oder mehr Kategorien müssen in mindestens 2 Kategorien 10 oder mehr Patienten enthalten sein.
- Zusätzlich gilt bei binären Subgruppen, dass in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein müssen: $e_1 + e_2 \geq 10$ oder $e_3 + e_4 \geq 10$.

Subgruppenanalysen für einzelne UE auf SOC- oder PT-Ebene wurden darüber hinaus gehend nur dann durchgeführt, wenn in der Gesamtpopulation für das entsprechende UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet worden waren.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen, bei denen der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0{,}05$ ist, wird von einem homogenen Effekt über alle Subgruppen ausgegangen. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudienpopulation relevant, auf eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Hauptteil des Dossiers wird verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen dem Dossier im separaten Anhang 4-G beigefügt[11].

Ein zum Niveau $\alpha = 0{,}05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest ($p < 0{,}05$) wird zunächst als statistischer Beleg für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Dossier. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führen. So ist zum Beispiel bei den für dieses Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten 296 Testungen rein statistisch mit ca. 15 falsch positiven Belegen ($\alpha = 0{,}05$) für eine Effektmodifikation zu rechnen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0{,}05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch

[11] Gilt nicht für die Darstellung von Subgruppenanalysen einzelner SOC oder PT. Diese werden entsprechend der Vorgaben grundsätzlich nur dann dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation bereits ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Richtung der Effektschätzer und der Größe der dazugehörigen KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der Gesamtstudienpopulation ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen [71, 72]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für das vorliegende Nutzendossier wurden die folgenden Subgruppen analysiert (bei kategorisierten quantitativen Merkmalen ist zusätzlich die Rationale der Trennpunkte beschrieben):

- Alter (≤ 40 Jahre; > 40 Jahre)

  MS ist eine Erkrankung mit vergleichsweise jungem Patientenkollektiv. In der Auswertung des Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) lag das durchschnittliche Alter von Patienten mit RRMS bei 43,5 ± 11,3 Jahren [73]. Der Trennpunkt ist für das Merkmal Alter so gewählt, dass zwischen älteren (> 40 Jahren) und jüngeren Patienten (≤ 40 Jahren) unterschieden wird.
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Region (Osteuropa; übrige Regionen)

- Gewicht zu Baseline (< Median; ≥ Median)

  Für die Subgruppenanalyse wurde der Median als Trennpunkt gewählt, da er ein angemessenes, nicht verzerrtes statistisches Maß darstellt, um eine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf zwei, etwa gleich große Subgruppen zu ermöglichen.

- Abstammung (weiß; nicht weiß)
- Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr (< 2; ≥ 2)

  Bei der Anzahl der Schübe handelt es sich um einen prognostischen Faktor für den Verlauf der Erkrankung. Patienten mit ≥ 2 Schüben im vorangegangenen Jahr zeigen unabhängig von ihrem Vorbehandlungsstatus meist einen aggressiveren Verlauf ihrer Erkrankung.

- EDSS-Score zu Baseline (≤ 3,5; > 3,5)

  Die EDSS ist eine nicht lineare Skala. Werte von ≤ 3,5 beschreiben Patienten, bei denen keine maßgebliche Einschränkung der Mobilität vorliegt und bei denen Unterschiede im Gesamtscore vorwiegend durch Unterschiede in den funktionalen Systemen bedingt sind. Im Gegensatz dazu definiert sich der EDSS-Wert von Patienten > 3,5 primär über die Mobilität der Patienten bzw. über ihre Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen; die Bewertung der funktionellen Systeme spielt in diesem Wertebereich eine geringere Rolle.

- GdE-Läsionen zu Baseline (vorhanden; nicht vorhanden)
- Vorherige Behandlung mit DMT (ja; nein)

  Ausschließlich für Teilpopulation RRMS1; Teilpopulation RRMS2 enthält nur vorbehandelte Patienten, eine Subgruppeanalyse nach vorheriger Behandlung mit DMT ist nicht sinnvoll durchführbar.

Die Analyse aller hier genannten Subgruppen war in den statistischen Auswertungsplänen der Studien Radiance Part B und Sunbeam prädefiniert, jedoch nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte und nur für die Gesamtpopulationen der beiden Studien. Tabelle 4-114 gibt einen Überblick darüber, welche Subgruppenanalysen für welchen Endpunkt a priori geplant waren und welche für die Nutzenbewertung post hoc durchgeführt wurden.

Alle Subgruppenanalysen wurden aus Gründen der Modellstabilität ohne Stratifikations-variablen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen[12]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[13] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[14] und Rücker (2012)[15] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[16].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[17, 18, 19]

[12] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[13] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[14] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[15] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[16] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[17] 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.
[18] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[19] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod stehen Ergebnisse aus zwei direkt vergleichenden RCT zur Verfügung. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde daher verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer, ggf. Daten-schnitte**	**Therapiearme**
Radiance Part A (RPC-01-201A)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	0,5 mg Ozanimod 1 mg Ozanimod Placebo
Radiance Part B (RPC01-201B)	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	0,5 mg Ozanimod 1 mg Ozanimod IFN β-1a
Sunbeam (RPC01-301)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate[1]	0,5 mg Ozanimod 1 mg Ozanimod IFN β-1a

[1]) Die Beobachtungsphase wurde für alle Patienten beendet, sobald der letzte Patient 12 Monate behandelt worden war.

IFN: Interferon

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Stand der Information: 16.04.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Radiance, Part A	A3 – Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT

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.

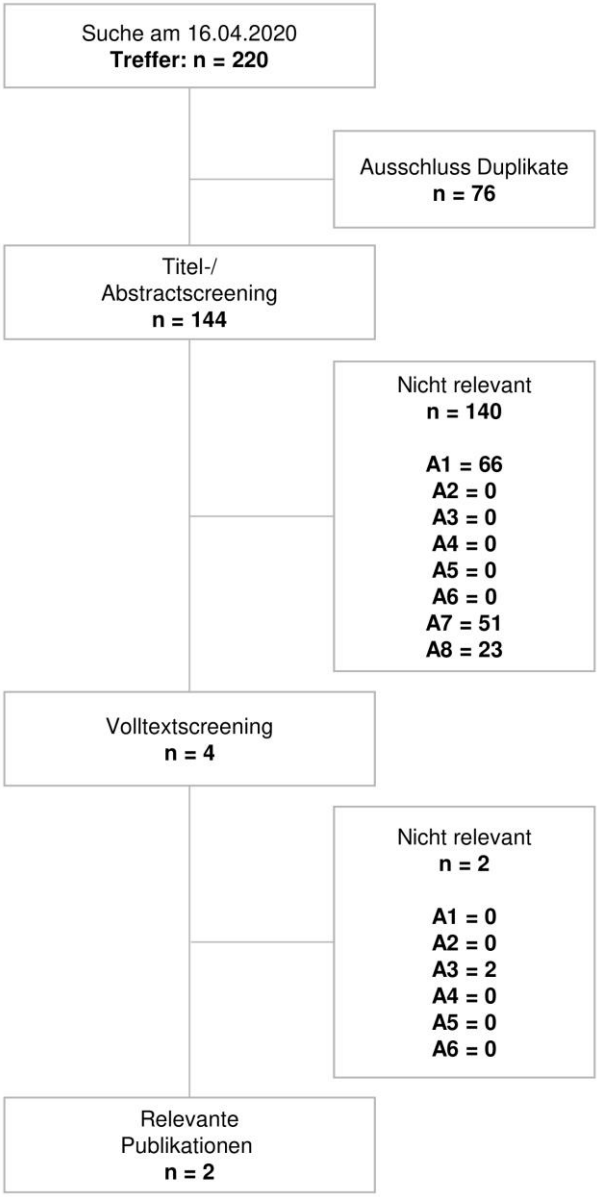

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS1)

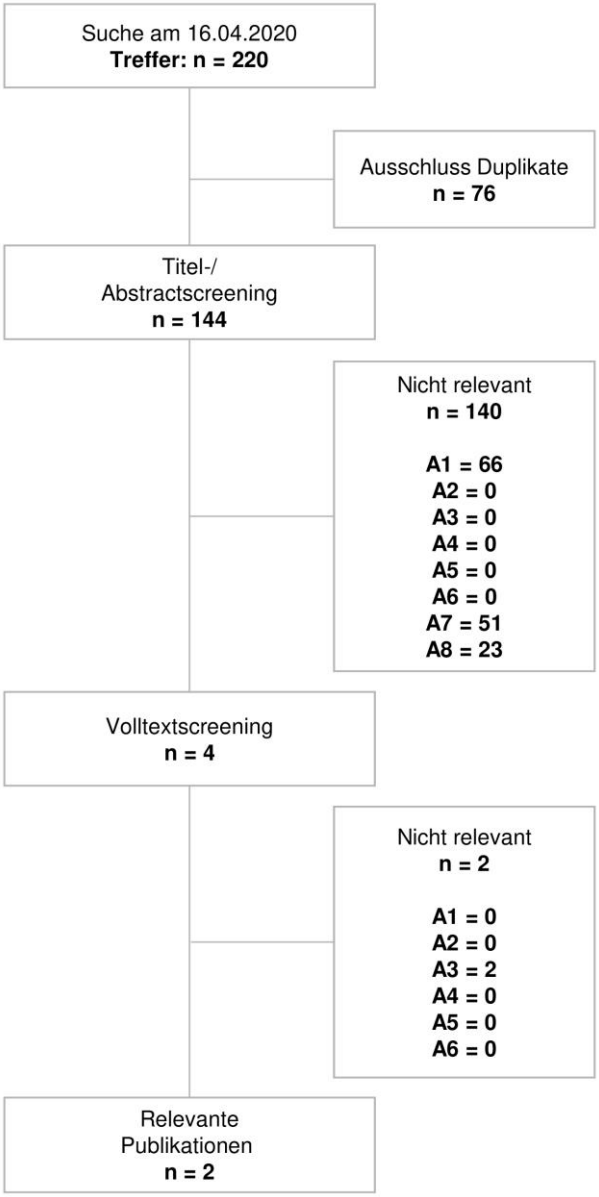

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS2)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studien-registers / der Studien-ergebnisdatenbank 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)**
RRMS1				
Radiance Part B	Clinicaltrials.gov: NCT02047734 [74] EU-CTR: 2012-002714-40 [75][1] WHO ICTRP: NCT02047734 [76]	ja	Ja	abgeschlossen
Sunbeam	Clinicaltrials.gov: NCT02294058 [77] EU-CTR: 2014-002320-27 [78] WHO ICTRP: NCT02294058 + EUCTR2014-002320-27 [79], PER-024-15 [80][1]	ja	Ja	abgeschlossen
RRMS2				
Radiance Part B	Clinicaltrials.gov: NCT02047734 [74] EU-CTR: 2012-002714-40 [75][1] WHO ICTRP: NCT02047734 [76]	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Sunbeam	Clinicaltrials.gov: NCT02294058 [77] EU-CTR: 2014-002320-27 [78] WHO ICTRP: NCT02294058 + EUCTR2014-002320-27 [79], PER-024-15 [80][1]	ja	ja	abgeschlossen

[1]) Einige Studieneinträge enthalten als Sponsor Receptos Inc., einer Tochterfirma von Celgene, die Ozanimod ursprünglich entwickelt hatte.

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister / in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.04.2020 / 24.04.2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Information: 17.04.2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: 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])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
RRMS1, im Vergleich mit IFN β-1A						
Radiance Part B	ja	ja	nein	ja [81], [82][1]	ja [74-76]	ja [83]
Sunbeam	ja	ja	nein	ja [84], [82][1]	ja [77-80]	ja [85]
RRMS2, im Vergleich mit einem Wechsel auf IFN β-1A						
Radiance Part B	ja	ja	nein	ja [81], [82][1]	ja [74-76]	ja [83]
Sunbeam	ja	ja	nein	ja [84], [82][1]	ja [77-80]	ja [83]

[1]) Technisches Dokument zur Zusammenfassung der zusätzlichen Analysen, die für das Nutzendossier von Ozanimod berechnet wurden (unveränderte Ausgabe der Statistik-Software)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)[1]	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Radiance Part B	RCT, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design, multizentrisch	Patienten mit RMS Alter: 18 – 55 Jahre EDSS: 0 – 5,0 zu Baseline Min. 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Screening oder mind. 1 Schub innerhalb von 24 Monaten vor Screening und mind. 1 GdE-Läsion innerhalb von 12 Monaten	Gesamt 1 mg Ozanimod (N = 433) 0,5 mg Ozanimod (N = 439) 30 µg IFN β-1a (N = 441) RRMS1[2] 1 mg Ozanimod (N = 370) 30 µg IFN β-1a (N = 367) RRMS2[2] 1 mg Ozanimod (N = 47) 30 µg IFN β-1a (N = 56)	Behandlungsphase mit aktivem Komparator: 24 Monate	Belgien, Bulgarien, Bosnien und Herzegowina, Georgien, Griechenland, Italien, Kanada, Kroatien, Moldawien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland 12/2013 – 04/2017	Primärer Endpunkt ARR Sekundäre Endpunkte Zeit bis zur Behinderungsprogression (bestätigt nach 6 Monaten) Veränderung im MSFC Veränderung im MSFC/ LCLA Veränderung im MSQoL-54 Veränderung im SF-36 Unerwünschte Ereignisse
Sunbeam	RCT, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design, multizentrisch	Patienten mit RMS Alter: 18 – 55 Jahre EDSS: 0 – 5,0 zu Baseline Min. 1 Schub innerhalb von 12 Monaten vor Screening oder mind. 1 Schub innerhalb von 24 Monaten vor Screening und mind. 1 GdE-Läsion innerhalb von 12 Monaten	Gesamt 1 mg Ozanimod (N = 447) 0,5 mg Ozanimod (N = 451) 30 µg IFN β-1a (N = 448) RRMS1[2] 1 mg Ozanimod (N = 383) 30 µg IFN β-1a (N = 360) RRMS2[2] 1 mg Ozanimod (N = 44) 30 µg IFN β-1a (N = 60)	Behandlungsphase mit aktivem Komparator: mindestens 12 Monate[3]	Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Deutschland, Estland, Georgien, Kroatien, Lettland, Litauen, Moldawien, Neuseeland, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Ukraine, USA, Weißrussland 12/2014 – 12/2016	Primärer Endpunkt ARR Sekundäre Endpunkte Zeit bis zur Behinderungsprogression (bestätigt nach 6 Monaten) Veränderung im MSFC Veränderung im MSFC/ LCLA Veränderung im MSQoL-54 Veränderung im SF-36 Unerwünschte Ereignisse

[1]) Die Dosierung mit 0,5 mg Ozanimod ist nicht zugelassen und wird im Weiteren nicht näher betrachtet.

[2]) Patientenzahlen bezogen auf ITT-Population.

[3]) Die Beobachtungsphase wurde für alle Patienten beendet, sobald der letzte Patient 12 Monate behandelt worden war.

ARR: Jährliche Schubrate (*annualized relapse rate*); EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium anreichernd (*gadolinium-enhancing*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); RMS: Schubförmige Multiple Sklerose (*relapsing multiple sclerosis*)

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

Studie	Ozanimod 1 mg	IFN β-1a
Radiance Part B	Kapsel mit 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid zur oralen Aufnahme, 1 × täglich I. m. Placeboinjektion, 1 × wöchentlich	Injektionslösung mit 30 µg IFN β-1a zur i. m. Injektion, 1 × wöchentlich Placebo-Kapseln zur oralen Einnahme, 1 × täglich
Sunbeam	Kapsel mit 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid zur oralen Aufnahme, 1 × täglich I. m. Placeboinjektion, 1 × wöchentlich	Injektionslösung mit 30 µg IFN β-1a zur i. m. Injektion, 1 × wöchentlich Placebo-Kapseln zur oralen Einnahme, 1 × täglich
i. m.: intramuskulär; IFN: Interferon		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1

	Radiance Part B		**Sunbeam**		**IPD-Meta-Analyse**	
	Ozanimod 1 mg N = 370	**IFN β-1a N = 367**	**Ozanimod 1 mg N = 383**	**IFN β-1a N = 360**	**Ozanimod 1 mg N = 753**	**IFN β-1a N = 727**
Demografische Baseline-Werte						
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	251 (67,8%)	254 (69,2%)	244 (63,7%)	242 (67,2%)	495 (65,7%)	496 (68,2%)
Männlich	119 (32,2%)	113 (30,8%)	139 (36,3%)	118 (32,8%)	258 (34,3%)	231 (31,8%)
Alter (Jahre)						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	35,9 (8,91)	34,8 (9,00)	34,4 (9,24)	35,5 (9,29)	35,2 (9,11)	35,2 (9,15)
Median (Spanne)	36,0 (18,0; 55,0)	34,0 (18,0; 55,0)	33,0 (18,0; 55,0)	35,0 (18,0; 55,0)	35,0 (18,0; 55,0)	34,0 (18,0; 55,0)
Alter (Kategorien), n (%)						
18 – 19 Jahre	10 (2,7%)	7 (1,9%)	12 (3,1%)	10 (2,8%)	22 (2,9%)	17 (2,3%)
20 – 29 Jahre	84 (22,7%)	108 (29,4%)	122 (31,9%)	93 (25,8%)	206 (27,4%)	201 (27,6%)
30 – 39 Jahre	141 (38,1%)	130 (35,4%)	132 (34,5%)	138 (38,3%)	273 (36,3%)	268 (36,9%)
40 – 49 Jahre	110 (29,7%)	100 (27,2%)	85 (22,2%)	90 (25,0%)	195 (25,9%)	190 (26,1%)
50 – 55 Jahre	25 (6,8%)	22 (6,0%)	32 (8,4%)	29 (8,1%)	57 (7,6%)	51 (7,0%)
Abstammung, n (%)						
Asiatisch	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Schwarz	3 (0,8%)	6 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,4%)	6 (0,8%)
Weiß	367 (99,2%)	359 (97,8%)	382 (99,7%)	359 (99,7%)	749 (99,5%)	718 (98,8%)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=370	**IFN β-1a N=367**	**Ozanimod 1 mg N=383**	**IFN β-1a N=360**	**Ozanimod 1 mg N=753**	**IFN β-1a N=727**
andere	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)
Ethnie, n (%)						
Hispanisch oder lateinamerikanisch	9 (2,4%)	5 (1,4%)	4 (1,0%)	1 (0,3%)	13 (1,7%)	6 (0,8%)
Nicht hispanisch oder latein-amerikanisch	361 (97,6%)	362 (98,6%)	379 (99,0%)	359 (99,7%)	740 (98,3%)	721 (99,2%)
BMI (kg/m²)						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	24,4 (4,73)	24,2 (5.17)	24,1 (4,58)	24,2 (4,62)	24,3 (4,65)	24.2 (4,90)
Median (Spanne)	23,8 (16,3; 49,9)	23,2 (12,8; 50,7)	23,5 (14,9; 48,4)	23,3 (16,7; 47,3)	23,7 (14,9; 49,9)	23,2 (12,8; 50,7)
Geografische Region, n (%)						
Osteuropa	325 (87,8%)	317 (86,4%)	355 (92,7%)	340 (94,4%)	680 (90,3%)	657 (90,4%)
Neuseeland	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)	3 (0,4%)	1 (0,1%)
Nordamerika	13 (3,5%)	11 (3,0%)	12 (3,1%)	11 (3,1%)	25 (3,3%)	22 (3,0%)
südliches Afrika	4 (1,1%)	3 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (0,5%)	3 (0,4%)
Westeuropa	28 (7,6%)	36 (9,8%)	13 (3,4%)	8 (2,2%)	41 (5,4%)	44 (6,1%)
MS-Vorgeschichte						
Alter beim Auftreten der ersten MS-Symptome (Jahre)						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	29,3 (8,84)	29,0 (8,63)	28.6 (8,41)	29,6 (9,18)	29,0 (8,63)	29,3 (8,90)
Median (Spanne)	28,0 (7,0; 52,0)	28,0 (13,0; 52,0)	27,0 (13,0; 52,0)	28,0 (10,0; 53,0)	28,0 (7,0; 52,0)	28,0 (10,0; 53,0)
Alter zum Zeitpunkt der MS-Diagnose (Jahre)						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	32,4 (9,11)	31,8 (8,86)	31,8 (8,85)	32,8 (9,23)	32,1 (8,98)	32,3 (9,05)
Median (Spanne)	33,0 (14,0; 55,0)	31,0 (15,0; 55,0)	30,0 (14,0; 55,0)	32,0 (13,0; 55,0)	31,0 (14,0; 55,0)	31,0 (13,0; 55,0)
Jahre seit Auftreten der ersten MS-Symptome						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	6,7 (6,27)	5.9 (6,05)	6.3 (6,11)	6.4 (5,83)	6,5 (6,19)	6,2 (5,94)
Median (Spanne)	4,8 (0,2; 35,7)	3,6 (0,2; 32,2)	4,1 (0,2; 34,4)	4,9 (0,2; 30,0)	4,5 (0,2; 35,7)	4,2 (0,2; 32,2)
Jahre seit Auftreten der ersten MS-Symptome (Kategorien), n (%)						
0 – <1	51 (13,8%)	63 (17,2%)	50 (13,1%)	51 (14,2%)	101 (13,4%)	114 (15,7%)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=370	IFN β-1a N=367	Ozanimod 1 mg N=383	IFN β-1a N=360	Ozanimod 1 mg N=753	IFN β-1a N=727
1 – <2	48 (13,0%)	55 (15,0%)	66 (17,2%)	44 (12,2%)	114 (15,1%)	99 (13,6%)
2 – <5	92 (24,9%)	96 (26,2%)	98 (25,6%)	90 (25,0%)	190 (25,2%)	186 (25,6%)
5 – <10	95 (25,7%)	85 (23,2%)	86 (22,5%)	95 (26,4%)	181 (24,0%)	180 (24,8%)
10 – <15	40 (10,8%)	31 (8,4%)	46 (12,0%)	44 (12,2%)	86 (11,4%)	75 (10,3%)
≥15	44 (11,9%)	37 (10,1%)	37 (9,7%)	36 (10,0%)	81 (10,8%)	73 (10,0%)
Jahre seit MS-Diagnose						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	3,6 (5,10)	3,1 (4,53)	3,0 (3,87)	3,2 (4,41)	3,3 (4,52)	3,2 (4,46)
Median (Spanne)	1,1 (0,1; 31,3)	1,0 (0,1; 28,1)	1,4 (0,1; 22,2)	1,1 (0,1; 27,7)	1,2 (0,1; 31,3)	1,1 (0,1; 28,1)
Jahre seit MS-Diagnose (Kategorien)						
0 – <1	180 (48,6%)	181 (49,3%)	173 (45,2%)	177 (49,2%)	353 (46,9%)	358 (49,2%)
1 – <2	30 (8,1%)	46 (12,5%)	44 (11,5%)	37 (10,3%)	74 (9,8%)	83 (11,4%)
2 – <5	70 (18,9%)	65 (17,7%)	81 (21,1%)	66 (18,3%)	151 (20,1%)	131 (18,0%)
5 – <10	52 (14,1%)	45 (12,3%)	62 (16,2%)	48 (13,3%)	114 (15,1%)	93 (12,8%)
10 – <15	19 (5,1%)	15 (4,1%)	15 (3,9%)	20 (5,6%)	34 (4,5%)	35 (4,8%)
≥15	19 (5,1%)	15 (4,1%)	8 (2,1%)	12 (3,3%)	27 (3,6%)	27 (3,7%)
MS-Verlaufsform, n (%)						
PRMS	8 (2,2%)	6 (1,6%)	9 (2,3%)	5 (1,4%)	17 (2,3%)	11 (1,5%)
RRMS	362 (97,8%)	360 (98,1%)	374 (97,7%)	353 (98,1%)	736 (97,7%)	713 (98,1%)
SPMS	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	3 (0,4%)
EDSS-Score bei Baseline						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	2,5 (1,14)	2.4 (1,12)	2.6 (1,16)	2,6 (1,12)	2,5 (1,15)	2,5 (1,12)
Median (Spanne)	2,5 (0,0; 5,5)	2,5 (0,0; 5,0)	2,5 (0,0; 5,0)	2,5 (0,0; 5,0)	2,5 (0,0; 5,5)	2,5 (0,0; 5,0)
EDSS-Score bei Baseline (Kategorien), n (%)						
0 – 2,0	176 (47,6%)	181 (49,3%)	189 (49,3%)	169 (46,9%)	365 (48,5%)	350 (48,1%)
2,5 – 3,5	140 (37,8%)	140 (38,1%)	123 (32,1%)	132 (36,7%)	263 (34,9%)	272 (37,4%)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=370	**IFN β-1a N=367**	**Ozanimod 1 mg N=383**	**IFN β-1a N=360**	**Ozanimod 1 mg N=753**	**IFN β-1a N=727**
4,0 – 5,0	53 (14,3%)	46 (12,5%)	71 (18,5%)	59 (16,4%)	124 (16,5%)	105 (14,4%)
>5,0	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
Anzahl Schübe in den 12 Monaten vor Screening						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	1,3 (0,58)	1.3 (0,59)	1,3 (0,58)	1,3 (0,57)	1,3 (0,58)	1,3 (0,58)
Median (Spanne)	1,0 (0,0; 3,0)	1.0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 4,0)
Anzahl Schübe in den 12 Monaten vor Screening (Kategorien), n (%)						
0	7 (1,9%)	4 (1,1%)	8 (2,1%)	5 (1,4%)	15 (2,0%)	9 (1,2%)
1	262 (70,8%)	253 (68,9%)	278 (72,6%)	262 (72,8%)	540 (71,7%)	515 (70,8%)
2 – 3	101 (27,3%)	106 (28,9%)	97 (25,3%)	92 (25,6%)	198 (26,3%)	198 (27,2%)
≥4	0 (0,0%)	4 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	5 (0,7%)
Anzahl Schübe in den 24 Monaten vor Screening						
N	370	367	383	360	753	727
Mittelwert (SD)	1,7 (0,83)	1,8 (0,82)	1,8 (0,82)	1,7 (0,82)	1.7 (0,83)	1,7 (0,82)
Median (Spanne)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 6,0)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 6,0)
Anzahl Schübe in den 24 Monaten vor Screening (Kategorien), n (%)						
1	181 (48,9%)	156 (42,5%)	169 (44,1%)	168 (46,7%)	350 (46,5%)	324 (44,6%)
2 – 3	178 (48,1%)	195 (53,1%)	198 (51,7%)	183 (50,8%)	376 (49,9%)	378 (52,0%)
≥4	11 (3,0%)	16 (4,4%)	16 (4,2%)	9 (2,5%)	27 (3,6%)	25 (3,4%)
MS-Vorbehandlung[1]						
Vorangegangene MS-Behandlung, n (%)						
Ja	339 (91,6%)	333 (90,7%)	358 (93,5%)	339 (94,2%)	697 (92,6%)	672 (92,4%)
Vorangegangene Behandlung mit mindestens einem DMT, n (%)						
Ja	60 (16,2%)	52 (14,2%)	64 (16,7%)	63 (17,5%)	124 (16,5%)	115 (15,8%)
Anzahl vorangegangener Behandlungen mit DMT, n (%)						
0	310 (83,8%)	315 (85,8%)	319 (83,3%)	297 (82,5%)	629 (83,5%)	612 (84,2%)
1	51 (13,8%)	41 (11,2%)	52 (13,6%)	55 (15,3%)	103 (13,7%)	96 (13,2%)
>1	9 (2,4%)	11 (3,0%)	12 (3,1%)	8 (2,2%)	21 (2,8%)	19 (2,6%)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=370	**IFN β-1a N=367**	**Ozanimod 1 mg N=383**	**IFN β-1a N=360**	**Ozanimod 1 mg N=753**	**IFN β-1a N=727**
DMT nach Wirkstoff, n (%)						
Jegliches IFN	43 (11,6%)	40 (10,9%)	41 (10,7%)	41 (11,4%)	84 (11,2%)	81 (11,1%)
IFN β-1a	20 (5,4%)	21 (5,7%)	20 (5,2%)	21 (5,8%)	40 (5,3%)	42 (5,8%)
IFN β-1b	19 (5,1%)	18 (4,9%)	20 (5,2%)	20 (5,6%)	39 (5,2%)	38 (5,2%)
Peg-IFN β-1a	4 (1,1%)	3 (0,8%)	5 (1,3%)	2 (0,6%)	9 (1,2%)	5 (0,7%)
Glatirameracetat	23 (6,2%)	17 (4,6%)	23 (6,0%)	22 (6,1%)	46 (6,1%)	39 (5,4%)
Dimethylfumerat	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	2 (0,6%)	4 (0,5%)	3 (0,4%)
Teriflunomid	0 (0.0%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	2 (0,6%)	2 (0,3%)	3 (0,4%)
Daclizumab	2 (0,5%)	2 (0,5%)	4 (1,0%)	2 (0,6%)	6 (0,8%)	4 (0,6%)
Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, n (%)						
Ja	333 (90,0%)	324 (88,3%)	356 (93,0%)	337 (93,6%)	689 (91,5%)	661 (90,9%)
Bildgebende Parameter zu Baseline						
Mindestens eine GdE-Läsion, n (%)						
Ja	149 (40,3%)	161 (43,9%)	188 (49,1%)	167 (46,4%)	337 (44,8%)	328 (45,1%)
Nein	221 (59,7%)	206 (56,1%)	195 (50,9%)	193 (53,6%)	416 (55,2%)	399 (54,9%)
Anzahl GdE-Läsionen						
N	370	367	383	359	753	726
Mittelwert (SD)	1,6 (3,88)	1,8 (3,39)	1,9 (3,36)	1,7 (3,22)	1.7 (3,63)	1,7 (3,30)
Median (Spanne)	0,0 (0,0; 53,0)	0,0 (0,0; 20,0)	0,0 (0,0; 18,0)	0,0 (0,0; 20,0)	0,0 (0,0; 53,0)	0,0 (0,0; 20,0)
Mindestens eine T2-Läsion, n (%)						
Ja	369 (99,7%)	367 (100,0%)	382 (99,7%)	359 (99,7%)	751 (99,7%)	726 (99,9%)
Nein	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)	1 (0,1%)
Anzahl T2-Läsionen						
N	369	367	383	359	752	726
Mittelwert (SD)	46,6 (32,47)	46,8 (31,64)	53,2 (39,41)	52,2 (37,60)	50,0 (36,29)	49,5 (34,80)
Median (Spanne)	40,0 (1,0; 222,0)	39,0 (1,0; 173,0)	43,0 (0,0; 219,0)	43,0 (1,0; 197,0)	43,0 (0,0; 222,0)	41,0 (1,0; 197,0)
Volumen der T2-Läsionen (cm^3)						
N	370	367	383	359	753	726
Mittelwert (SD)	11,2 (13,53)	10,8 (13,36)	11,9 (15,26)	12,9 (15,00)	11,6 (14,43)	11,8 (14,22)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=370	**IFN β-1a N=367**	**Ozanimod 1 mg N=383**	**IFN β-1a N=360**	**Ozanimod 1 mg N=753**	**IFN β-1a N=727**
Median (Spanne)	6,9 (0,0; 102,5)	6.1 (0,0; 99,7)	6,5 (0,0; 131,6)	7,4 (0,1; 107,3)	6,6 (0,0; 131,6)	6,5 (0,0; 107,3)
Normalisiertes Hirnvolumen (cm^3)						
N	369	366	383	357	752	723
Mittelwert (SD)	1.446,5 (78,38)	1.453,8 (76,21)	1.460,7 (76,06)	1.449,2 (78,08)	1.453,7 (77,49)	1.451,5 (77,12)
Median (Spanne)	1.450,7 (1.190,5; 1.660,7)	1456,9 (1.208,2; 1.667,7)	1.463,2 (1.209,6; 1.663,0)	1.451,2 (1.222,7; 1.635,2)	1.457,0 (1.190,5; 1.663,0)	1.454,8 (1.208,2; 1.667,7)
Thalamusvolumen (cm^3)						
N	369	366	383	357	752	723
Mittelwert (SD)	15,5 (1,95)	15,7 (1,80)	15,5 (1,92)	15,2 (1,88)	15,5 (1,93)	15,5 (1,86)
Median (Spanne)	15,7 (8,9; 21,1)	16,0 (9,7; 19,6)	15,6 (8,0; 20,3)	15,4 (9,4; 20,0)	15,6 (8,0; 21,1)	15,7 (9,4; 20,0)
Volumen der kortikalen grauen Substanz (cm^3)						
N	369	366	383	356	752	722
Mittelwert (SD)	528,2 (41,18)	534,6 (44,30)	529,6 (46,05)	523,8 (48,24)	528,9 (43,71)	529,3 (46,57)
Median (Spanne)	532.0 (386,5; 639,2)	535,5 (359,8; 653,7)	528,8 (314,4; 694,9)	528,2 (355,3; 667,1)	531,2 (314,4; 694,9)	531,2 (355,3; 667,1)

[1]) Die Angaben zur MS-Vorbehandlung beziehen sich jeweils auf die gesamte erfasste Vorbehandlungszeit. Mehrfachnennungen sind möglich, wenn der Patient zuvor mit mehr als einer Therapie behandelt wurde.

BMI: Body Mass Index; DMT: Disease Modifying Therapy; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-anreichernd (gadolinium enhancing); IFN: Interferon; IPD: Individuelle Patientendaten; PRMS: Progredient-schubförmige Multiple Sklerose (progressive-relapsing multiple sclerosis); RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SPMS: Sekundär-progrediente Multiple Sklerose (secondary-progressive multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=47	**IFN β-1a N=56**	**Ozanimod 1 mg N=44**	**IFN β-1a N=60**	**Ozanimod 1 mg N=91**	**IFN β-1a N=116**
Demografische Baseline-Werte						
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	34 (72,3%)	40 (71,4%)	27 (61,4%)	41 (68,3%)	61 (67,0%)	81 (69,8%)
Männlich	13 (27,7%)	16 (28,6%)	17 (38,6%)	19 (31,7%)	30 (33,0%)	35 (30,2%)
Alter (Jahre)						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	36,2 (8,12)	35,5 (8,59)	36,8 (8,25)	38,6 (7,97)	36,5 (8,14)	37,1 (8,39)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=47	IFN β-1a N=56	Ozanimod 1 mg N=44	IFN β-1a N=60	Ozanimod 1 mg N=91	IFN β-1a N=116
Median (Spanne)	34,0 (23,0, 54,0)	35,0 (20,0, 54,0)	36,0 (24,0, 54,0)	38,5 (18,0, 55,0)	35,0 (23,0, 54,0)	37,0 (18,0, 55,0)
Alter (Kategorien), n (%)						
18 – 19 Jahre	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
20 – 29 Jahre	9 (19,1%)	13 (23,2%)	9 (20,5%)	8 (13,3%)	18 (19,8%)	21 (18,1%)
30 – 39 Jahre	21 (44,7%)	28 (50,0%)	19 (43,2%)	24 (40,0%)	40 (44,0%)	52 (44,8%)
40 – 49 Jahre	13 (27,7%)	9 (16,1%)	13 (29,5%)	23 (38,3%)	26 (28,6%)	32 (27,6%)
50 – 55 Jahre	4 (8,5%)	6 (10,7%)	3 (6,8%)	4 (6,7%)	7 (7,7%)	10 (8,6%)
Abstammung, n (%)						
Schwarz	2 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Weiß	45 (95,7%)	56 (100,0%)	44 (100,0%)	60 (100,0%)	89 (97,8%)	116 (100,0%)
Ethnie, n (%)						
Nicht hispanisch oder latein-amerikanisch	47 (100,0%)	56 (100,0%)	44 (100,0%)	60 (100,0%)	91 (100,0%)	116 (100,0%)
BMI (kg/m²)						
N	46	56	44	60	90	116
Mittelwert (SD)	25,1 (6,23)	24,4 (5,92)	23,9 (4,64)	24,7 (4,85)	24,5 (5,51)	24,5 (5,37)
Median (Spanne)	23,8 (18,6; 58,5)	23,0 (13,7; 45,7)	23,4 (17,3; 35,3)	23,7 (17,6; 40,0)	23,6 (17,3; 58,5)	23,1 (13,7; 45,7)
Geografische Region, n (%)						
Osteuropa	37 (78,7%)	47 (83,9%)	41 (93,2%)	57 (95,0%)	78 (85,7%)	104 (89,7%)
Neuseeland	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Nordamerika	3 (6,4%)	4 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,3%)	4 (3,4%)
südliches Afrika	2 (4,3%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)	3 (2,6%)
Westeuropa	5 (10,6%)	2 (3,6%)	3 (6,8%)	2 (3,3%)	8 (8,8%)	4 (3,4%)
MS-Vorgeschichte						
Alter beim Auftreten der ersten MS-Symptome (Jahre)						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	28,1 (6,97)	28,5 (8,77)	26,5 (7,87)	29,7 (7,69)	27,3 (7,42)	29,1 (8,21)
Median (Spanne)	27,0 (16,0; 43,0)	28,0 (7,0; 50,0)	25,0 (14,0; 46,0)	29,0 (14,0; 45,0)	26,0 (14,0; 46,0)	29,0 (7,0; 50,0)
Alter zum Zeitpunkt der MS-Diagnose (Jahre)						
N	47	56	44	60	91	116

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=47	IFN β-1a N=56	Ozanimod 1 mg N=44	IFN β-1a N=60	Ozanimod 1 mg N=91	IFN β-1a N=116
Mittelwert (SD)	30,6 (7,02)	30,1 (8,35)	29,8 (7,84)	33,0 (8,03)	30,2 (7,40)	31,6 (8,28)
Median (Spanne)	30,0 (19,0; 45,0)	29,0 (17,0; 51,0)	28,0 (18,0; 50,0)	33,5 (16,0; 51,0)	30,0 (18,0; 50,0)	30,0 (16,0; 51,0)
Jahre seit Auftreten der ersten MS-Symptome						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	8,3 (5,28)	7,1 (4,41)	10,8 (6,38)	9,4 (6,47)	9,5 (5,94)	8,3 (5,67)
Median (Spanne)	6,7 (2,5; 29,0)	6,3 (1,4; 24,0)	9,7 (1,3; 31,2)	8,0 (0,1; 37,9)	7,9 (1,3; 31,2)	6,8 (0,1; 37,9)
Jahre seit Auftreten der ersten MS-Symptome (Kategorien), n (%)						
0 – <1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
1 – <2	0 (0,0%)	1 (1,8%)	3 (6,8%)	2 (3,3%)	3 (3,3%)	3 (2,6%)
2 – <5	15 (31,9%)	22 (39,3%)	4 (9,1%)	14 (23,3%)	19 (20,9%)	36 (31,0%)
5 – <10	17 (36,2%)	22 (39,3%)	16 (36,4%)	20 (33,3%)	33 (36,3%)	42 (36,2%)
10 – <15	11 (23,4%)	8 (14,3%)	11 (25,0%)	13 (21,7%)	22 (24,2%)	21 (18,1%)
≥15	4 (8,5%)	3 (5,4%)	10 (22,7%)	10 (16,7%)	14 (15,4%)	13 (11,2%)
Jahre seit MS-Diagnose						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	5,7 (4,44)	5,5 (3,94)	7,5 (4,63)	6,1 (3,75)	6,6 (4,60)	5,8 (3,84)
Median (Spanne)	3,7 (1,3; 22,0)	4,2 (0,8; 17,6)	5,9 (1,1; 23,2)	5,5 (0,1; 14,6)	5,2 (1,1; 23,2)	4,9 (0,1; 17,6)
Jahre seit MS-Diagnose (Kategorien), n (%)						
0 – <1	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)	3 (2,6%)
1 – <2	3 (6,4%)	6 (10,7%)	3 (6,8%)	3 (5,0%)	6 (6,6%)	9 (7,8%)
2 – <5	24 (51,1%)	22 (39,3%)	12 (27,3%)	24 (40,0%)	36 (39,6%)	46 (39,7%)
5 – <10	13 (27,7%)	20 (35,7%)	18 (40,9%)	20 (33,3%)	31 (34,1%)	40 (34,5%)
10 – <15	5 (10,6%)	6 (10,7%)	7 (15,9%)	11 (18,3%)	12 (13,2%)	17 (14,7%)
≥15	2 (4,3%)	1 (1,8%)	4 (9,1%)	0 (0,0%)	6 (6,6%)	1 (0,9%)
MS-Verlaufsform, n (%)						
PRMS	0 (0,0%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
RRMS	47 (100,0%)	55 (98,2%)	44 (100,0%)	60 (100,0%)	91 (100,0%)	115 (99,1%)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=47	IFN β-1a N=56	Ozanimod 1 mg N=44	IFN β-1a N=60	Ozanimod 1 mg N=91	IFN β-1a N=116
EDSS-Score bei Baseline						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (Stdabw.)	2,8 (1,12)	2,8 (1,26)	2,9 (1,14)	2,8 (1,23)	2,8 (1,13)	2,8 (1,24)
Median (Range)	3,0 (0,0; 5,0)	2,5 (0,0; 5,0)	2,5 (1,5; 5,0)	3,0 (0,0; 5,0)	2,5 (0,0; 5,0)	2,8 (0,0; 5,0)
EDSS-Score bei Baseline (Kategorien), n (%)						
0 – 2,0	16 (34,0%)	23 (41,1%)	17 (38,6%)	22 (36,7%)	33 (36,3%)	45 (38,8%)
2,5 – 3,5	21 (44,7%)	21 (37,5%)	15 (34,1%)	24 (40,0%)	36 (39,6%)	45 (38,8%)
4,0 – 5,0	10 (21,3%)	12 (21,4%)	12 (27,3%)	14 (23,3%)	22 (24,2%)	26 (22,4%)
Anzahl Schübe in den 12 Monaten vor Screening						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	1,1 (0,32)	1,2 (0,50)	1,2 (0,54)	1,2 (0,44)	1,1 (0,44)	1,2 (0,47)
Median (Spanne)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Anzahl Schübe in den 12 Monaten vor Screening (Kategorien), n (%)						
0	1 (2,1%)	2 (3,6%)	2 (4,5%)	2 (3,3%)	3 (3,3%)	4 (3,4%)
1	42 (89,4%)	39 (69,6%)	33 (75,0%)	47 (78,3%)	75 (82,4%)	86 (74,1%)
2 – 3	4 (8,5%)	15 (26,8%)	9 (20,5%)	11 (18,3%)	13 (14,3%)	26 (22,4%)
Anzahl Schübe in den 24 Monaten vor Screening						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	1,4 (0,65)	1,9 (1,02)	1,8 (1,02)	1,7 (0,89)	1,6 (0,87)	1,8 (0,96)
Median (Spanne)	1,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	1,5 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 5,0)	1,5 (1,0; 4,0)
Anzahl Schübe in den 24 Monaten vor Screening (Kategorien), n (%)						
1	29 (61,7%)	25 (44,6%)	22 (50,0%)	33 (55,0%)	51 (56,0%)	58 (50,0%)
2 – 3	17 (36,2%)	24 (42,9%)	18 (40,9%)	24 (40,0%)	35 (38,5%)	48 (41,4%)
≥4	1 (2,1%)	7 (12,5%)	4 (9,1%)	3 (5,0%)	5 (5,5%)	10 (8,6%)
MS-Vorbehandlung[1]						
Vorangegangene MS-Behandlung, n (%)						
Ja	47 (100,0%)	56 (100,0%)	44 (100,0%)	60 (100,0%)	91 (100,0%)	116 (100,0%)
Vorangegangene Behandlung mit mindestens einem DMT, n (%)						
Ja	47 (100,0%)	56 (100,0%)	44 (100,0%)	60 (100,0%)	91 (100,0%)	116 (100,0%)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N=47	IFN β-1a N=56	Ozanimod 1 mg N=44	IFN β-1a N=60	Ozanimod 1 mg N=91	IFN β-1a N=116
Anzahl vorangegangener Behandlungen mit DMT, n (%)						
1	41 (87,2%)	48 (85,7%)	35 (79,5%)	51 (85,0%)	76 (83,5%)	99 (85,3%)
>1	6 (12,8%)	8 (14,3%)	9 (20,5%)	9 (15,0%)	15 (16,5%)	17 (14,7%)
DMT nach Wirkstoff, n (%)						
Jegliches IFN	30 (63,8%)	32 (57,1%)	18 (40,9%)	27 (45,0%)	48 (52,7%)	59 (50,9%)
IFN (nicht näher spezifiziert)	2 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)
IFN β-1a	3 (6,4%)	8 (14,3%)	5 (11,4%)	4 (6,7%)	8 (8,8%)	12 (10,3%)
IFN β-1b	25 (53,2%)	28 (50,0%)	12 (27,3%)	17 (28,3%)	37 (40,7%)	45 (38,8%)
Peg-IFN β-1a	0 (0,0%)	1 (1,8%)	3 (6,8%)	7 (11,7%)	3 (3,3%)	8 (6,9%)
Glatirameracetat	22 (46,8%)	26 (46,4%)	24 (54,5%)	33 (55,0%)	46 (50,5%)	59 (50,9%)
Teriflunomid	1 (2,1%)	1 (1,8%)	9 (20,5%)	8 (13,3%)	10 (11,0%)	9 (7,8%)
Mitoxantron-Hydrochlorid	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,5%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Daclizumab	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	3 (2,6%)
Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, n (%)						
Ja	45 (95,7%)	51 (91,1%)	41 (93,2%)	59 (98,3%)	86 (94,5%)	110 (94,8%)
Bildgebende Parameter zu Baseline						
Mindestens eine GdE-Läsion, n (%)						
Ja	24 (51,1%)	29 (51,8%)	21 (47,7%)	32 (53,3%)	45 (49,5%)	61 (52,6%)
Nein	23 (48,9%)	27 (48,2%)	23 (52,3%)	28 (46,7%)	46 (50,5%)	55 (47,4%)
Anzahl GdE-Läsionen						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	2,0 (3,54)	2,5 (4,73)	2,1 (4,28)	2,0 (3,31)	2,1 (3,89)	2,2 (4,05)
Median (Spanne)	1,0 (0,0; 18,0)	1,0 (0,0; 22,0)	0,0 (0,0; 19,0)	1,0 (0,0; 18,0)	0,0 (0,0; 19,0)	1,0 (0,0; 22,0)
Mindestens eine T2-Läsion, n (%)						
Ja	47 (100,0%)	56 (100,0%)	44 (100,0%)	60 (100,0%)	91 (100,0%)	116 (100,0%)
Anzahl T2-Läsionen						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	58,8 (34,07)	56,5 (30,23)	65,4 (39,93)	61,5 (38,62)	62,0 (36,96)	59,1 (34,76)
Median (Spanne)	49,0 (3,0; 183,0)	52,0 (10,0; 136,0)	54,5 (4,0; 176,0)	58,0 (4,0; 164,0)	52,0 (3,0; 183,0)	52,0 (4,0; 164,0)

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse	
	Ozanimod 1 mg N = 47	**IFN β-1a N = 56**	**Ozanimod 1 mg N = 44**	**IFN β-1a N = 60**	**Ozanimod 1 mg N = 91**	**IFN β-1a N = 116**
Volumen der T2-Läsionen (cm^3)						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	15,7 (13,60)	14,5 (10,96)	18,2 (16,71)	17,7 (16,17)	16,9 (15,15)	16,2 (13,93)
Median (Spanne)	9,8 (0,1; 55,9)	12,3 (0,6; 45,5)	10,9 (0,3; 61,6)	13,8 (0,4; 95,6)	10,4 (0,1; 61,6)	13,5 (0,4; 95,6)
Normalisiertes Hirnvolumen (cm^3)						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	1.420,0 (82,92)	1.432,8 (79,23)	1.411,1 (80,05)	1.415,9 (82,09)	1.415,7 (81,21)	1.424,1 (80,82)
Median (Spanne)	1.418,7 (1.245,1; 1606,1)	1.454,3 (1.271,4; 1.598,0)	1.417,8 (1.190,8; 1.533,6)	1.397,3 (1.265,7; 1.612,8)	1.418,7 (1.190,8; 1.606,1)	1.430,6 (1.265,7; 1.612,8)
Thalamusvolumen (cm^3)						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	14,8 (2,06)	15,0 (2,14)	14,2 (1,88)	14,1 (1,96)	14,5 (1,99)	14,5 (2,08)
Median (Spanne)	15,0 (8,9, 19,8)	15,3 (8,8, 18,5)	14,4 (10,5, 17,6)	14,0 (9,9, 17,7)	14,8 (8,9, 19,8)	14,9 (8,8, 18,5)
Volumen der kortikalen grauen Substanz (cm^3)						
N	47	56	44	60	91	116
Mittelwert (SD)	512,1 (36,97)	514,8 (46,60)	503,5 (50,80)	503,7 (40,62)	507,9 (44,16)	509,1 (43,77)
Median (Spanne)	507,9 (437,0; 618,5)	530,4 (381,4; 601,5)	507,7 (355,8; 612,0)	500,8 (403,4; 602,7)	507,9 (355,8; 618,5)	507,5 (381,4; 602,7)

[1]) Die Angaben zur MS-Vorbehandlung beziehen sich jeweils auf die gesamte erfasste Vorbehandlungszeit. Mehrfachnennungen sind möglich, wenn der Patient zuvor mit mehr als einer Therapie behandelt wurde.

BMI: Body Mass Index; DMT: Disease Modifying Therapy; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-anreichernd (gadolinium enhancing); IFN: Interferon; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SPMS: Sekundär-progrediente Multiple Sklerose (secondary-progressive multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Bei den für dieses Nutzendossier identifizierten Studien Radiance Part B und Sunbeam handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studien im Double-Dummy- und Parallelgruppendesign zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod bei Patienten mit schubförmiger MS (*relapsing multiple sclerosis*, RMS). In den beiden Studien wurden zwei Ozanimod-Dosierungen 1 × täglich verabreicht und mit der Anwendung einer aktiven Kontrolle, IFN β-1a 30 µg intramuskulär (i. m.) 1 × wöchentlich, verglichen. Von den beiden untersuchten Ozanimod-Dosierungen, 1 mg und 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid, gelangte die 1-mg-Dosierung zur Zulassung und wird im Folgenden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in kurzem Zeitabstand in denselben Regionen durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Weil Radiance Part B und Sunbeam nahezu identische Ein- und Ausschlusskriterien und Prüfpläne zugrunde lagen, weisen die Studienpopulationen eine hohe Homogenität auf. Dies ermöglicht es, nahezu alle Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte als Meta-Analyse zusammenzuführen. Radiance Part B und Sunbeam unterscheiden sich in der Studiendauer: Während die Beobachtungsdauer in Sunbeam beendet wurde, wenn der letzte Patient für 12 Monate behandelt worden war, betrug die Beobachtungszeit in Radiance Part B bei jedem Patienten genau 24 Monate.

Für beide Studien stehen die Ergebnisse der Studien auf Patientenebene vollständig zur Verfügung; die Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien erfolgt daher als IPD-Meta-Analyse. Die Zusammenfassung als Meta-Analyse war prospektiv geplant und wurde für die Zulassung von Ozanimod durchgeführt.

Um die Nutzenbewertung auf Basis der bestverfügbarsten Evidenz durchzuführen, wurde der IPD-Meta-Analyse die größte Schnittmenge an verfügbaren Daten aus den beiden RCT zugrunde gelegt und der Zeitraum bis Monat 12 analysiert. Sowohl in Radiance Part B als auch Sunbeam stehen zu diesem Zeitpunkt vollständige Informationen für alle Patienten zur Verfügung. Da ein Teil der Patienten in Sunbeam über diesen Zeitraum hinaus nachverfolgt wurde, wurde bei der Zusammenfassung der jährlichen Schubrate (*annualized relapse rate*; ARR) und bei Ereigniszeitanalysen, d. h. bei Analysemethoden, die eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Einzelstudien ermöglichen, sämtliche bis zum Ende der Behandlungsphase (End-of-Treatment, EOT) verfügbaren Informationen in der Analyse berücksichtigt.

Beobachtungsdauer

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, unterscheiden sich Radiance Part B und Sunbeam in der Dauer der Behandlungs- bzw. Beobachtungsphase. Während Patienten in Radiance Part B

über 24 Monate beobachtet werden sollten, betrug die Beobachtungsdauer in Sunbeam mindestens 12 Monate.

Zwischen den Behandlungsarmen bestehen in den beiden relevanten Studien bezüglich der tatsächlichen Behandlungsdauer nur geringfügige Unterschiede, die von vernachlässigbarem Ausmaß sind (siehe Tabelle 4-16). Es gibt darüber hinaus keine Hinweise, die davon abweichend bei einzelnen Endpunkten auf Unterschiede der Behandlungsdauer schließen lassen. Für Endpunkte mit binären Messwerten wird daher die Auswertung als naive Raten (z. B. als RR) als geeignet angesehen und für die jeweilige Hauptanalyse herangezogen. Eine Ausnahme hiervon bilden Endpunkte, bei denen Ereigniszeitanalysen oder andere Methoden, die die Zeit in der Studie berücksichtigen, für den Endpunkt prädefiniert waren. In diesen Fällen (ARR, Zeit bis zur Behinderungsprogression) wurde die prädefinierte Analysemethode herangezogen.

Tabelle 4-16: Vergleich der Behandlungsdauer in den relevanten Studien

Population	**Radiance Part B**		**Sunbeam**	
	Ozanimod	**IFN β-1a**	**Ozanimod**	**IFN β-1a**
	N **Median [Tage]** (Min; Max)	N **Median [Tage]** (Min; Max)	N **Median [Tage]** (Min; Max)	N **Median [Tage]** (Min; Max)
RRMS1	370 **729,0** (3,0; 745,0)	367 **729,0** (1,0; 743,0)	383 **413,0** (4,0; 671,0)	360 **413,5** (5,0; 639,0)
RRMS2	47 **729,0** (184,0; 742,0)	56 **729,0** (13,0; 738,0)	44 **410,0** (135,0; 546,0)	60 **423,0** (15,0; 547,0)

Sämtliche Angaben beziehen sich auf die vollständige Behandlungsdauer in der Studie.
IFN: Interferon; Max: Maximum; Min: Minimum; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in den Studien Radiance Part B und Sunbeam 2.666 Patienten randomisiert, 2.659 (99,7 %) dieser Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und sind dadurch der ITT-Population zuzurechnen. Von den Patienten in der ITT-Population wurden 880 auf 1 mg Ozanimod und 889 auf IFN β-1a randomisiert.

753 (85,6 %) der Patienten im 1 mg Ozanimod-Arm und 727 (81,8 %) Patienten im IFN-β-1a-Arm erfüllten die Aufgreifkriterien für Teilpopulation RRMS1; die Kriterien für Teilpopulation RRMS2 wurden von 91 (10,3 %) bzw. 116 (13,0 %) der Patienten in diesen beiden Behandlungsgruppen erfüllt. Weitere 36 (4,1 %) bzw. 46 (5,2 %) Patienten waren angemessen vorbehandelt und zeigten eine hohe Krankheitsaktivität, hatten jedoch IFN β-1a als letzte Vortherapie erhalten. Dementsprechend hatte kein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika stattgefunden, sodass diese Patienten entsprechend der Festlegung der zVT durch den G-BA nicht

in die Analyse der Teilpopulation RRMS2 eingehen. Als vorbehandelte Patienten mit hochaktiver Erkrankung konnten diese Patienten zudem nicht in Teilpopulation RRMS1 berücksichtigt werden.

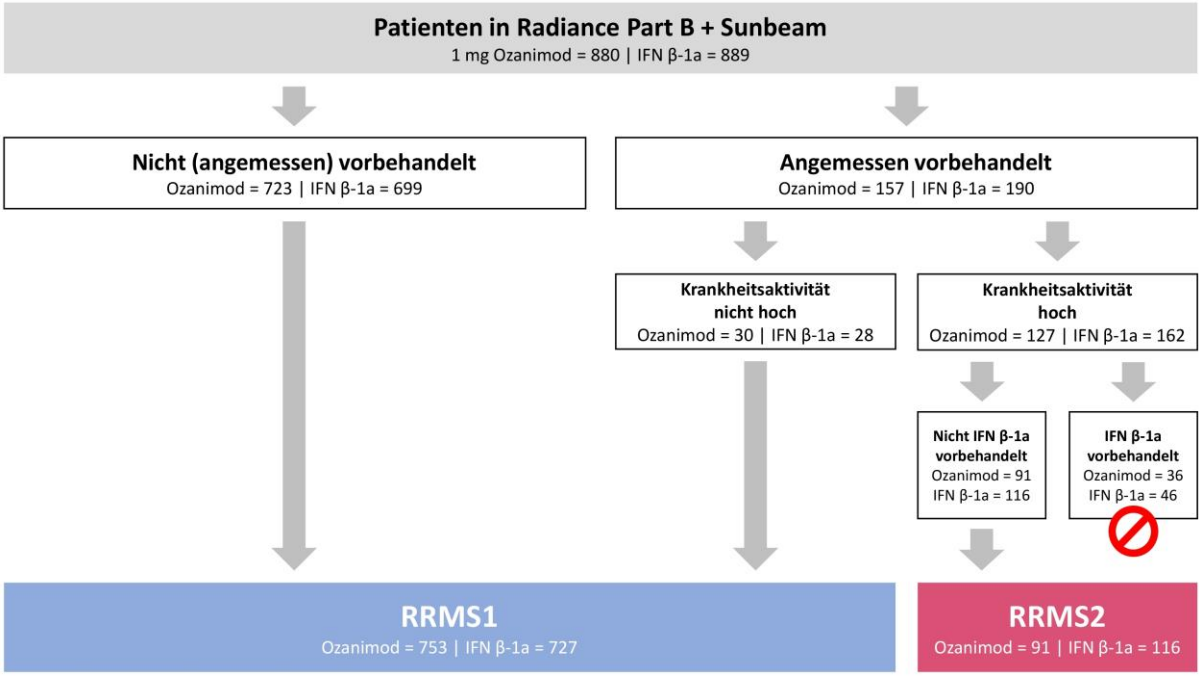

Abbildung 4-6: Patientenfluss nach Berücksichtigung der Kriterien zur Identifikation von Patienten für die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2
Eigene Darstellung. Sämtliche Patientenzahlen beziehen sich auf die ITT-Population. IFN β-1a: Interferon β-1a; ITT: Intention to treat; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)

Vorbemerkung

Sofern nicht anders angegeben, bezeichnet in der nachfolgenden Beschreibung der Patientencharakteristika der erste Wert jeweils die Patienten im Ozanimod-Arm, der zweite Wert bezeichnet die Patienten unter IFN β-1a. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten im Behandlungsarm der jeweiligen Teilpopulation.

RRMS1

Demografische Baseline-Werte

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung waren die Patienten in Teilpopulation RRMS1 im Mittel [SD] 35,2 [9,11] bzw. 35,2 [9,15] Jahre alt. Mit 65,7 % bzw. 68,2 % war der überwiegende Anteil der Patienten weiblich; 34,3 % und 31,8 % waren männliche Patienten. Die Patienten in den Studien waren von ihrer Abstammung her fast ausschließlich weiß (99,5 % / 98,8 %); asiatisch (0,1 % / 0,1 %) oder schwarz (0,4 % / 0,8 %) waren nur wenige Patienten.

Im Mittel [SD] waren die Patienten in den Studien charakterisiert durch einen Body Mass Index (BMI) [SD] von 24,3 [4,65] bzw. 24,2 [4,90].

Der mit 90,3 % bzw. 90,4 % überwiegende Anteil der Patienten wurde in osteuropäischen Zentren behandelt, gefolgt von Patienten in Westeuropa (5,4 % / 6,1 %), Patienten in Nordamerika (3,3 % / 3,0 %), Patienten im südlichen Afrika (0,5 % / 0,4 %) und Patienten in Neuseeland (0,4 % / 0,1 %).

MS-Vorgeschichte

Die in die Studien eingeschlossenen Patienten waren im Mittel [SD] 29,0 [8,63] bzw. 29,3 [8,90] Jahre alt, als die ersten MS-Symptome auftraten; die MS-Diagnose wurde im Mittel [SD] in einem Alter von 32,1 [8,98] bzw. 32,3 [9,05] Jahren gestellt. Seit Auftreten der ersten MS-Symptome waren zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung im Mittel [SD] 6,5 [6,19] bzw. 6,2 [5,94] Jahre vergangenen, seit der MS-Diagnose 3,3 [4,52] bzw. 3,2 [4,46] Jahre.

Bei den Studienpatienten lag mit 97,7 % bzw. 98,1 % fast ausschließlich die schubförmig-remittierende Verlaufsform der MS (RRMS) vor, nur ein geringer Anteil zeigten eine progredient-schubförmie MS (PRMS) (2,3 % / 1,5 %) oder eine sekundär-progrediente MS (SPMS) (0 % / 0,4 %). Der mittlere EDSS-Score [SD] lag zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung bei 2,5 [1,15] bzw. 2,5 [1,12]; eine eingeschränkte Mobilität, d. h. ein EDSS-Score ≥ 4, wurde bei 16,6 % bzw. 14,4 % der Patienten beobachtet.

Im Mittel [SD] hatten die Patienten in den vergangenen 12 Monaten vor Baseline 1,3 [0,58] bzw. 1,3 [0,58] Schübe erlebt, in einem Zeitraum von 24 Monaten vor Baseline waren es 1,7 [0,83] und 1,7 [0,82] Schübe.

MS-Vorbehandlung

Von den Patienten in Teilpopulation RRMS1 hatten 92,6 % bzw. 92,4 % vor Beginn der Studie mindestens irgendeine MS-Therapie (krankheitsmodifizierend oder nicht krankheitsmodifizierend) erhalten. Ein Großteil der Patienten in der Teilpopulation RRMS1 hatte vor Beginn der Studie noch keine DMT erhalten (83,5 % / 84,2 %); 13,7 % bzw. 13,2 % hatten bereits genau eine DMT, 2,8 % und 2,6 % hatten mehr als 1 DMT erhalten.

Der am häufigsten angewendete Wirkstoff aus der Gruppe der DMT war Glatirameracetat mit 6,1 % bzw. 5,4 %, gefolgt von IFN β-1a (5,3 % / 5,8 %), IFN β-1b (5,2 % / 5,2 %) und Peg-IFN β-1a (1,2 % / 0,7 %). Teriflunomid (0,3 % / 0,4 %), Dimethylfumarat (0,5 % / 0,4 %) und Daclizumab (0,8 % / 0,6 %) finden sich nur selten in der Vorgeschichte.

Bildgebende Parameter zu Baseline

Um den neurologischen Status der Patienten mittels bildgebender Parameter zu bestimmen, wurden die Patienten als Teil der Baseline-Bestimmung einer MRT-Untersuchung unterzogen. In dieser Untersuchung zeigten 44,8 % bzw. 45,1 % der Patienten mindestens 1 GdE-Läsion, die als Anzeichen einer aktiven Entzündungsreaktion gilt. Die mittlere Anzahl [SD] an GdE-Läsionen je Patient lag zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bei 1,7 [3,63] bzw. 1,7 [3,30].

Weiterhin zeigte die MRT-Untersuchung bei nahezu allen Patienten mindestens 1 T2-Läsion. Die mittlere Anzahl [SD] an T2-Läsionen je Patient lag zum Zeitpunkt der Baseline-

Untersuchung bei 50,0 [36,29] bzw. 49,5 [34,80], das mittlere Volumen [SD] der T2-Läsionen betrug 11,6 [14,43] cm^3 bzw. 11,8 [14,22] cm^3.

Zudem wurde in der Baseline-Untersuchung die Größe verschiedener Hirnareale bestimmt, um mögliche Veränderungen im Verlauf der Studie bestimmen zu können. Hierbei zeigten die Patienten in Teilpopulation RRMS1 ein normalisiertes Hirnvolumen [SD] von 1.453,7 [77,49] cm^3 bzw. 1.451,5 [77,12] cm^3, ein Volumen [SD] der kortikalen grauen Substanz von 528,9 [43,71] cm^3 bzw. 529,3 [46,57] cm^3 sowie ein Thalamusvolumen [SD] von 15,5 [1,93] cm^3 bzw. 15,5 [1,86] cm^3.

Fazit zu Patientencharakteristika in Teilpopulation RRMS1

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale. Ebenso konnten auch zwischen den beiden für die IPD-Meta-Analyse herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam keine Unterschiede bezüglich der Patientenmerkmale beobachtet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Ausprägung in die beiden Behandlungsgruppen bzw. in die beiden Studien kann daher ausgeschlossen werden.

RRMS2

Demografische Baseline-Werte

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung waren die Patienten in Teilpopulation RRMS2 im Mittel [SD] 36,5 [8,14] bzw. 37,1 [8,39] Jahre alt. Mit 67,0 % bzw. 69,8 % war der überwiegende Anteil der Patienten weiblich; 33,0 % und 30,2 % waren männliche Patienten. Die Patienten in der Studie waren von ihrer Abstammung her fast ausschließlich weiß (97,8 % / 100 %); schwarz (2,2 % / 0 %) oder asiatisch (0 % / 0 %) waren nur wenige bzw. keine Patienten in der Teilpopulation.

Im Mittel [SD] waren die Patienten in den Studien charakterisiert durch einen BMI [SD] von 24,5 [5,51] bzw. 24,5 [5,37].

Der mit 85,7 % bzw. 89,7 % überwiegende Anteil der Patienten wurde in osteuropäischen Zentren behandelt, gefolgt von Patienten in Westeuropa (8,8 % / 3,4 %), Patienten in Nordamerika (3,3 % / 3,4 %), Patienten im südlichen Afrika (2,2 % / 2,6 %) und Patienten in Neuseeland (0 % / 0,9 %).

MS-Vorgeschichte

Die in die Studien eingeschlossenen Patienten waren im Mittel [SD] 27,3 [7,42] bzw. 29,1 [8,21] Jahre alt, als die ersten MS-Symptome auftraten; die MS-Diagnose wurde im Mittel [SD] in einem Alter von 30,2 [7,40] bzw. 31,6 [8,28] Jahren gestellt. Seit Auftreten der ersten MS-Symptome waren zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung im Mittel [SD] 9,5 [5,94] bzw. 8,3 [5,67] Jahre vergangenen, seit der MS-Diagnose 6,6 [4,60] bzw. 5,8 [3,84] Jahre.

Bei den Studienpatienten lag mit 100 % bzw. 99,1 % fast ausschließlich die schubförmig-remittierende Verlaufsform der MS (RRMS) vor, nur ein geringer Anteil (0 % / 0,9 %) zeigte eine progredient-schubförmige MS (PRMS). Patienten mit sekundär-progredienter MS (SPMS) kamen in der Teilpopulation RRMS2 nicht vor. Der mittlere EDSS-Score [SD] lag zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung bei 2,8 [1,13] bzw. 2,8 [1,24]; eine eingeschränkte Mobilität, d. h. ein EDSS-Score ≥ 4, wurde bei 24,2 % bzw. 22,4 % der Patienten beobachtet.

Im Mittel [SD] hatten die Patienten in den vergangenen 12 Monaten vor Baseline 1,1 [0,44] bzw. 1,2 [0,47] Schübe erlebt, in einem Zeitraum von 24 Monaten vor Baseline waren es 1,6 [0,87] und 1,8 [0,96] Schübe.

MS-Vorbehandlung

In Teilpopulation RRMS2 hatten in beiden Studienarmen alle Patienten vor Beginn der Studie mindestens irgendeine MS-Therapie (krankheitsmodifizierend oder nicht krankheitsmodifizierend) erhalten, konsistent zum Aufgreifkriterium der adäquaten Vorbehandlung hatte alle Patienten zudem mindestens eine DMT erhalten. Von den mit DMT vorbehandelten Patienten hatte der Großteil vor Beginn der Studie 1 DMT erhalten (83,5 % / 85,3 %), ein kleinerer Anteil (16,5 % / 14,7 %) hatte ≥ 1 DMT erhalten.

Der am häufigsten angewendete Wirkstoff aus der Gruppe der DMT war Glatirameracetat mit 50,5 % bzw. 50,9 %, gefolgt von IFN β-1b (40,7 % / 38,8 %), IFN β-1a (8,8 % / 10,3 %)[20], Teriflunomid (11,0 % / 7,8 %) und Peg-IFN β-1a (3,3 % / 6,9 %). Mitoxantron (2,2 % / 0 %) und Daclizumab (0 % / 2,6 %) finden sich nur selten in der Vorgeschichte bei Patienten in dieser Teilpopulation.

Bildgebende Parameter zu Baseline

Um den neurologischen Status der Patienten mittels bildgebender Parameter zu bestimmen, wurden die Patienten als Teil der Baseline-Bestimmung einer MRT-Untersuchung unterzogen. In dieser Untersuchung zeigten 49,5 % bzw. 52,6 % der Patienten mindestens 1 GdE-Läsion, die als Anzeichen einer aktiven Entzündungsreaktion gilt. Die mittlere Anzahl [SD] an GdE-Läsionen je Patient lag zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bei 2,1 [3,89] bzw. 2,2 [4,05].

Weiterhin zeigte die MRT-Untersuchung bei allen Patienten mindestens 1 T2-Läsion. Die mittlere Anzahl [SD] an T2-Läsionen je Patient lag zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bei 62,0 [36,96] bzw. 59,1 [34,76], das mittlere Volumen [SD] der T2-Läsionen betrug 16,9 [15,15] cm^3 bzw. 16,2 [13,93] cm^3.

Zudem wurde in der Baseline-Untersuchung die Größe verschiedener Hirnareale bestimmt, um mögliche Veränderungen im Verlauf der Studie bestimmen zu können. Hierbei zeigten die Patienten in Teilpopulation RRMS2 ein normalisiertes Hirnvolumen [SD] von 1.415,7

[20] Bei diesen Patienten hatte bereits vor der Studie ein Wechsel auf einen anderen Wirkstoff stattgefunden oder Behandlungsdauer oder Zeitpunkt der Behandlung stimmten nicht mit dem Aufgreifkriterium der angemessenen Vorbehandlung überein.

[81,21] cm^3 bzw. 1.424,1 [80,82] cm^3, ein Volumen [SD] der kortikalen grauen Substanz von 507,9 [44,16] cm^3 bzw. 509,1 [43,77] cm^3 sowie ein Thalamusvolumen [SD] von 14,5 [1,99] cm^3 bzw. 14,5 [2,08] cm^3.

Fazit zu Patientencharakteristika in Teilpopulation RRMS2

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale. Ebenso konnten auch zwischen den beiden für die IPD-Meta-Analyse herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam keine Unterschiede bezüglich der Patientenmerkmale beobachtet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Ausprägung in die beiden Behandlungsgruppen bzw. in die beiden Studien kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien Radiance Part B und Sunbeam lassen sich aufgrund des Studiendesigns, der zentralen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs sowie der zulassungskonformen Anwendung von sowohl Ozanimod als auch dem Komparator IFN β-1a auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Im Vergleich zur im deutschen NeuroTransData(NTD)-Register[21] erfassten RRMS-Population, zeigen die Patienten in Radiance Part B und Sunbeam eine ähnliche Geschlechtsverteilung, einen ähnlichen EDSS-Score und wurden in einem ähnliches Alter mit MS diagnostiziert (vgl. Tabelle 4-17). Lediglich beim Alter bestehen leichte Abweichungen, insofern, dass die Studienpatienten etwas weniger alt waren als die erwachsenen RRMS-Patienten im NTD-Register (35,2 – 37,1 Jahre vs. 44,9 Jahre). Diese geringfügige Abweichung im Patientenalter schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht ein.

Tabelle 4-17: Ausprägung zentraler Charakteristika bei deutschen RRMS-Patienten (nach NeuroTransData)

Merkmal	**NTD-Register Erwachsene Patienten mit RRMS**	**IPD-Meta-Analyse**	
		RRMS1 (Ozanimod / IFN β-1a)	RRMS2 (Ozanimod / IFN β-1a)
Geschlecht			
Weiblich (%)	72,8	65,7 /68,2	67,0 / 69,8
Männlich (%)	27,2	34,3 / 31,8	33,0 / 30,2
Alter (Jahre), Mittelwert (SD)	44,9 (11,5)	35,2 (9,11) / 35,2 (9,15)	36,5 (8,14) / 37,1 (8,39)
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Mittelwert (SD)	33,5 (10,3)	32,1 (8,98) / 32,3 (9,05)	30,2 (7,40) / 31,6 (8,28)

[21] Einzelheiten zum NTD-Register finden sich in Abschnitt 3.2 des Nutzendossiers.

Merkmal	NTD-Register Erwachsene Patienten mit RRMS	IPD-Meta-Analyse	
		RRMS1 (Ozanimod / IFN β-1a)	RRMS2 (Ozanimod / IFN β-1a)
EDSS-Score, Mittelwert (SD)	2,2 (1,7)	2,5 (1,15) / 2,5 (1,12)	2,8 (1,13) / 2,8 (1,24)
Quellen: Von Celgene beauftragte Auswertung des NTD-Registers zu epidemiologischen Fragestellungen (vgl. Abschnitte 3.2.4 – 3.2.6), Tabelle 4-14, Tabelle 4-15. EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; IPD: Individuelle Patientendaten; NTD: NeuroTransData; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SD: Standardabweichung (*standard deviation*)			

Schließlich zeigte sich auch in den Subgruppenanalysen nach Region keine Hinweise auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Ozanimod zwischen den an der Studie beteiligten Regionen bzw. Ländern (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-18: 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			
Radiance Part B	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sunbeam	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in beiden Studien adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei den Studien Radiance Part B und Sunbeam

handelt es sich um doppelblinde Studien, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien Radiance Part B und Sunbeam ist somit als niedrig anzusehen.

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

Endpunkt		**Radiance Part B**	**Sunbeam**
Mortalität		ja	ja
Morbidität	Krankheitsschübe	ja	ja
	Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS	ja	ja
	Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA	ja	ja
Lebens-qualität	Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54	ja	ja
	Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36	ja	ja
Neben-wirkungen	Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja	ja
	Schwere unerwünschte Ereignisse	ja	ja
	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	ja	ja
	Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse	ja	ja

EDSS: Expanded Disability Status Scale; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; SF-36: Short Form 36

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Mortalität wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge von Randomisierung bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) oder EOT (Sunbeam) (Einzelstudien: S. 131) Da insgesamt nur 1 Todesfall im Studienverlauf von Radiance Part B und Sunbeam aufgetreten war, wurde auf eine IPD-Meta-Analyse verzichtet. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** Als Ereignis berücksichtigt werden sämtliche Todesfälle im bezeichneten Zeitraum. ***Sensitivitätsanalysen*** Nicht zutreffend. ***Nebenanalysen*** Nicht zutreffend. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt. **Imputation/Zensierung** Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt. EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-22: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Mortalität“

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS1					
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	=	=	=	=	/

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS2					
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	=	=	=	=	/

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); UE: Unerwünschtes Ereignis

Radiance Part B

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert[1]
RRMS1								
Monat 12	371	0 (0,0)	366	0 (0,0)	0,99 [0,02; 49,59][2]	0,99 [0,02; 49,85][2]	−0,00 [−0,00; 0,00][2]	n. b.
Monat 24	371	1 (0,3)	366	0 (0,0)	2,96 [0,12; 72,42][2]	2,97 [0,12; 73,08][2]	0,00 [−0,00; 0,01][2]	0,3206
RRMS2								
Monat 12	47	0 (0,0)	56	0 (0,0)	1,19 [0,02; 58,73][2]	1,19 [0,02; 61,09][2]	0,00 [−0,00; 0,00][2]	n. b.
Monat 24	47	0 (0,0)	56	0 (0,0)	1,19 [0,02; 58,73][2]	1,19 [0,02; 61,09][2]	0,00 [−0,00; 0,00][2]	n. b.

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
[2]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B in beiden Studienarmen kein Patient verstorben.

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Monat 24 war in der gleichen Studie 1 Patient (0,3 %) im Ozanimod-Arm und kein Patient im IFN-β-1a-Arm verstorben. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 2,96 [0,12; 72,42], sowie einer

absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [0; 0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,3206).

Bei dem aufgetretenen Todesfall (Tod durch Ertrinken) wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Monat 12 bzw. Monat 24 war in der Studie Radiance Part B in beiden Studienarmen kein Patient verstorben.

Sunbeam

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert[1]
RRMS1								
Monat 12	383	0 (0,0)	358	0 (0,0)	0,93 [0,02; 46,99][2]	0,93 [0,02; 47,24][2]	−0,00 [−0,00; 0,00][2]	n. b.
EOT	383	0 (0,0)	358	0 (0,0)	0,93 [0,02; 46,99][2]	0,93 [0,02; 47,24][2]	−0,00 [−0,00; 0,00][2]	n. b.
RRMS2								
Monat 12	44	0 (0,0)	60	0 (0,0)	1,36 [0,03; 67,03][2]	1,36 [0,03; 69,84][2]	0,00 [−0,00; 0,00][2]	n. b.
EOT	44	0 (0,0)	60	0 (0,0)	1,36 [0,03; 67,03][2]	1,36 [0,03; 69,84][2]	0,00 [−0,00; 0,00][2]	n. b.

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

[2]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.

IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Monat 12 bzw. bis EOT war in der Studie Sunbeam in beiden Studienarmen kein Patient verstorben.

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Monat 12 bzw. bis EOT war in der Studie Sunbeam in beiden Studienarmen kein Patient verstorben.

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.

In dem für die Meta-Analysen relevanten Zeitraum von Randomisierung bis Monat 12 war in beiden Studien kein Patient verstorben. Auf eine Meta-Analyse des Endpunkts „Mortalität“ wird daher verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Krankheitsschübe – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Krankheitsschübe

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Krankheitsschübe wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Jährliche Schubrate (ARR) von Randomisierung bis End-of-Treatment (EOT) (Einzelstudien: S. 137, IPD-Meta-Analyse: S. 139) Die Robustheit der Hauptanalyse wird anhand der folgenden Sensitivitätsanalysen überprüft: • Variation des Verteilungsmodells (Poisson statt Negativ-Binomial) (S. 141) • Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung (S. 142) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Schweregrad des Schubs o Anzahl Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme (S. 142) o Anzahl moderater/schwerer Schübe (S. 142) • Läsionen als Abbild der Krankheitsaktivität o Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn zu Monat 12 (S. 145) o Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn bis Monat 12 (S. 146) Sensitivitäts- und Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** Als Ereignis berücksichtigt wurden sämtliche bestätigte klinische Schübe im bezeichneten Zeitraum. Als Schub in diesem Sinne wurde das Auftreten neuer oder sich verschlimmernder neurologischer Symptome der MS verstanden, die über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden anhielten und vom vorherigen Schub durch einen klinisch stabilen Zeitraum von mindestens 30 Tagen getrennt waren. Zudem durfte der Schub nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sein (sogenannte Pseudo-Schübe). Bei Anzeichen eines möglichen Schubes sollten Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome ihren behandelnden Prüfarzt kontaktieren, der ein telefonisches Interview durchführte und bei Bedarf eine ungeplante Schubuntersuchung veranlasste. Wenn Fieber oder Infektionen als mögliche Gründe des Schubs ausgeschlossen werden konnten, veranlasste der behandelnde Prüfarzt eine Begutachtung durch den verblindeten EDSS-Prüfarzt, vorzugsweise innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der Symptome. Der EDSS-Prüfarzt sorgte für die Erhebung der EDSS und des MSFC/LCLA. Abschließend prüfte der behandelnde Prüfarzt, ob die vom EDSS-Prüfarzt erhobenen Messwerte die folgende Protokolldefinition eines Schubes erfüllten, und vermerkte den Schub entsprechend als bestätigten oder unbestätigten Schub in der eCRF: • Zunahme des EDSS-Scores um 0,5 Punkte *oder*

- Zunahme des Scores in mindestens einem den Symptomen des Patienten entsprechenden funktionalen Systems der EDSS um 2 Punkte

  oder

- Zunahme des Scores in mindestens zwei den Symptomen des Patienten entsprechenden funktionalen Systemen der EDSS um jeweils 1 Punkt

Die (unadjustierte) ARR je Behandlungsarm ergibt sich aus der Anzahl der Schübe über folgende Formel:

$$\frac{\text{Gesamtzahl Schübe in Behandlungsarm}}{\text{Gesamtzahl Behandlungstage in Behandlungsarm}} \times 365{,}25 \text{ Tage}$$

Sensitivitätsanalysen

Variation des Verteilungsmodells

Statt des Negativ-Binomial-Modells wurde ein Poisson-Modell zur Berechnung der ARR verwendet (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4)

Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung

Es wurden sowohl bestätigte als auch unbestätigte Schübe bei der Berechnung der ARR berücksichtigt.

Schweregrad des Schubs

Die Einstufung der Intensität des Schubs erfolgte durch den Prüfarzt und wurde in der elektronischen Patientenakte (*electronic case report form*, eCRF) vermerkt. Ebenfalls im eCRF vermerkt wurde, ob es aufgrund des Schubes zu einer stationären Aufnahme des Patienten kam.

Nebenanalysen

Läsionen als Abbild der Krankheitsaktivität

Die Anzahl neuer GdE-Läsionen bzw. neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn wurde mit Hilfe der MRT bestimmt. MRT-Aufnahmen des Gehirns wurden jeweils mit und ohne Gadolinium als Kontrastmittel durchgeführt. Zur Standardisierung der Aufnahmen war in allen Zentren das gleiche MRT-Protokoll zu verwenden; zudem sollte über den gesamten Verlauf der Studie das gleiche MRT-Gerät und die gleiche Software verwendet werden. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen hinsichtlich Läsionen erfolgte zentral und durch einen Auswerter, der bezüglich Gruppenzugehörigkeit und sonstigen klinischen Daten des Patienten verblindet war.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Imputation/Zensierung

Eine Imputation fehlender Werte wurde für klinische Schübe nicht vorgenommen.

Fehlende Werte in der Analyse der Anzahl neuer GdE-Läsionen und der Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen wurden durch den letzten bekannten Wert des Patienten (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) ersetzt, wobei ausschließlich Ergebnisse von MRT-Scans nach Baseline zur Ersetzung verwendet werden konnten.

Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt.

ARR: Jährliche Schubrate (*annualized relapse rate*); eCRF: elektronische Patientenakte (electronic case report form); EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); IPD: Individuelle Patientendaten; ITT: intention to treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MRT: Magnetresonanztomografie

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsschübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-27: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitsschübe“

	Radiance Part B	Sunbeam	IPD-Meta-Analyse
	EOT	EOT	EOT
RRMS1			
ARR	+ (Tabelle 4-28)	+ (Tabelle 4-29)	+ **(Abbildung 4-7)**

	Radiance Part B	Sunbeam	IPD-Meta-Analyse
	EOT	EOT	EOT
RRMS2			
ARR	+ (Tabelle 4-28)	+ (Tabelle 4-29)	+ **(Abbildung 4-8)**

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

ARR: Jährliche Schubrate (annualized relapse rate); EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Radiance Part B

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N	ARR [95 %-KI]	N	ARR [95 %-KI]	Verhältnis der Raten [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS1	370	0,17 [0,13; 0,23]	367	0,25 [0,19; 0,33]	0,68 [0,51; 0,92]	0,0110
RRMS2	47	0,15 [0,08; 0,27]	56	0,37 [0,23; 0,60]	0,39 [0,21; 0,75]	0,0046

[1]) p-Wert des Negativ-Binomial-Modells

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Berücksichtigt wurden alle Ereignisse bis EOT. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.

ARR: Jährliche Schubrate (annualized relapse rate); IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis EOT traten in der Studie Radiance Part B im Ozanimod-Arm insgesamt 127 Schübe und im IFN-β-1a-Arm 188 Schübe auf. Die adjustierte ARR [95 %-KI] war mit 0,17 [0,13; 0,23] im Ozanimod-Arm niedriger als im IFN-β-1a-Arm (0,25 [0,19; 0,33]). Dies entspricht einer relativen Reduktion der ARR im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 32 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,68 [0,51; 0,92]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Negativ-Binomial-Modell: p = 0,0110).

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis EOT traten in der Studie Radiance Part B im Ozanimod-Arm insgesamt 14 Schübe und im IFN-β-1a-Arm 38 Schübe auf. Die adjustierte ARR [95 %-KI] war mit 0,15 [0,08; 0,27] im Ozanimod-Arm niedriger als im IFN-β-1a-Arm (0,37 [0,23; 0,60]). Dies entspricht einer relativen Reduktion der ARR im Vergleich von

Ozanimod zu IFN β-1a um 61 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,39 [0,21; 0,75]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Negativ-Binomial-Modell: p = 0,0046).

Sunbeam

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N	ARR [95 %-KI]	N	ARR [95 %-KI]	Verhältnis der Raten [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS1	383	0,16 [0,11; 0,24]	360	0,29 [0,20; 0,42]	0,55 [0,41; 0,75]	0,0001
RRMS2	44	0,13 [0,04; 0,40]	60	0,36 [0,13; 1,00]	0,36 [0,17; 0,74]	0,0054

[1]) p-Wert des Negativ-Binomial-Modells
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Berücksichtigt wurden alle Ereignisse bis EOT. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
ARR: Jährliche Schubrate (annualized relapse rate); IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis EOT traten in der Studie Sunbeam im Ozanimod-Arm insgesamt 83 Schübe und im IFN-β-1a-Arm 139 Schübe auf. Die adjustierte ARR [95 %-KI] war mit 0,16 [0,11; 0,24] im Ozanimod-Arm niedriger als im IFN-β-1a-Arm (0,29 [0,20; 0,42]). Dies entspricht einer relativen Reduktion der ARR im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 45 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,75]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Negativ-Binomial-Modell: p = 0,0001).

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis EOT traten in der Studie Sunbeam im Ozanimod-Arm insgesamt 10 Schübe und im IFN-β-1a-Arm 33 Schübe auf. Die adjustierte ARR [95 %-KI] war mit 0,13 [0,04; 0,40] im Ozanimod-Arm niedriger als im IFN-β-1a-Arm (0,36 [0,13; 1,00]). Dies entspricht einer relativen Reduktion der ARR im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 64 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,36 [0,17; 0,74]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Negativ-Binomial-Modell: p = 0,0054).

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-30). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-30: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Krankheitsschübe“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
ARR	
RRMS1	0,33
RRMS2	0,85
ARR: Jährliche Schubrate; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)	

Hauptanalyse

RRMS1

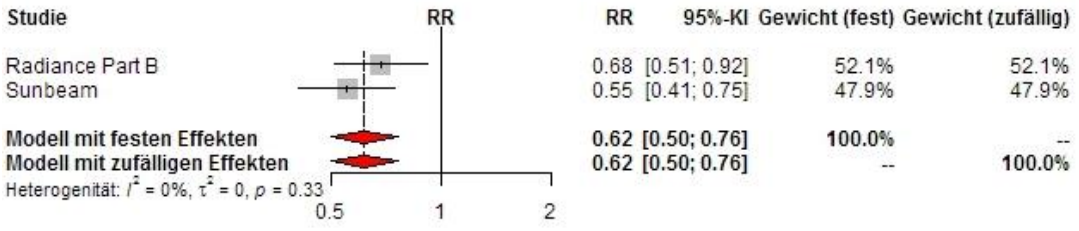

Abbildung 4-7: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT traten im Ozanimod-Arm insgesamt 210 Schübe und im IFN-β-1a-Arm 327 Schübe auf. In der meta-analytischen Zusammenfassung ergibt sich eine deutliche relative Reduktion der ARR im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 38 %

(Rate Ratio [95 %-KI]: 0,62 [0,50; 0,76]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

In der Teilpopulation RRMS1 erlebten die Patienten unter IFN β-1a im Mittel etwa alle 3,5 – 4 Jahre einen klinischen Schub (vergleiche die ARR der Einzelstudien in Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29). Für die Patienten unter Ozanimod bedeutet dementsprechend eine 38 %ige Reduktion der ARR, wie sie in der IPD-Meta-Analyse beobachtet wurde, dass sie im Mittel nur etwa alle 6 Jahre, und damit in deutlich längeren zeitlichen Abständen als unter IFN β-1a, einen neuen Schub erleiden werden.

RRMS2

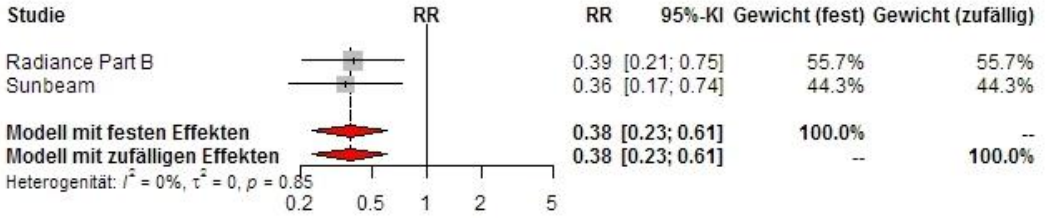

Abbildung 4-8: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT traten im Ozanimod-Arm insgesamt 24 Schübe und im IFN-β-1a-Arm 71 Schübe auf. In der meta-analytischen Zusammenfassung ergibt sich eine große relative Reduktion der ARR im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 62 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,23; 0,61]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

In der Teilpopulation RRMS2 erlebten die Patienten unter IFN β-1a im Mittel etwa alle 2,5 Jahre einen klinischen Schub (vergleiche die ARR der Einzelstudien in Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29). Für die Patienten unter Ozanimod bedeutet dementsprechend eine 62 %ige Reduktion der ARR, wie sie in der IPD-Meta-Analyse beobachtet wurde, dass sie im Mittel nur etwa alle 6,5 – 7,5 Jahre, und damit in deutlich längeren zeitlichen Abständen als unter IFN β-1a, einen neuen Schub erleiden werden.

Sensitivitätsanalysen

Variation des Verteilungsmodells

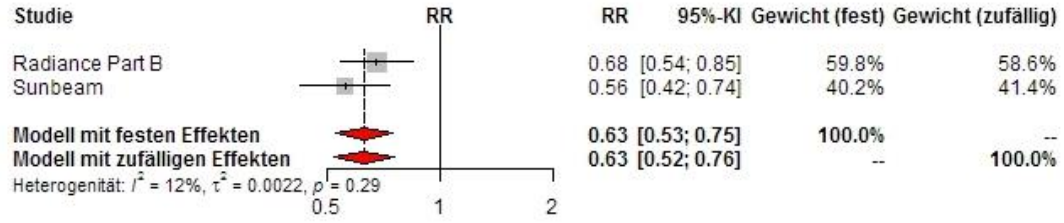

Abbildung 4-9: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berechnung mit Poisson-Modell, Teilpopulation RRMS1 Zeitraum 0 – EOT

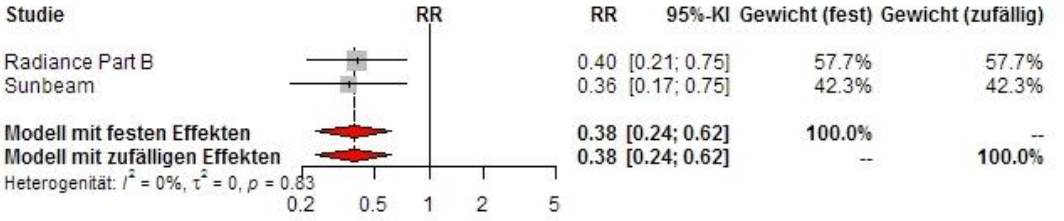

Abbildung 4-10: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berechnung mit Poisson-Modell, Teilpopulation RRMS2 Zeitraum 0 – EOT

Für die primäre Analyse der ARR war in den Studien Radiance Part B und Sunbeam die Verwendung der Poisson-Verteilung prädefiniert. Auf Wunsch der EMA wurde die ARR zusätzlich unter Verwendung der Negativ-Binomial-Verteilung berechnet und für die europäische Zulassung als maßgeblich herangezogen [70]. Aufgrund dessen wurde im vorliegenden Dossier daher ebenfalls das Negativ-Binomial-Modell als Hauptanalyse herangezogen; die zusätzliche Berechnung dieses Modells war im statistischen Auswertungsplan der Studien Radiance Part B und Sunbeam bereits prädefiniert.

Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 zeigen die Ergebnisse der Analyse der ARR unter Verwendung der Poisson-Verteilung. Für beide Teilpopulationen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant, der Therapieeffekt liegt in einem ähnlichen Ausmaß wie in der Hauptanalyse. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind damit vollständig konsistent zur Hauptanalyse der ARR mit Hilfe der Negativ-Binomial-Verteilung.

Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung

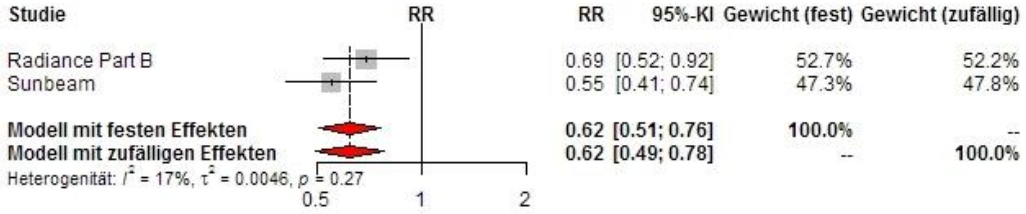

Abbildung 4-11: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT

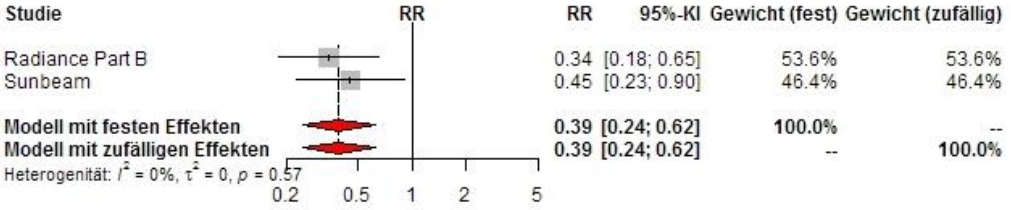

Abbildung 4-12: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Schübe unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

In der Hauptanalyse wurden nur solche Schübe berücksichtigt, bei denen vom behandelnden Prüfarzt abschließend bestätigt wurde, dass sämtliche protokolldefinierten Kriterien für einen Schub erfüllt waren. Abweichend hiervon wurden in der Sensitivitätsanalyse sämtliche im eCRF dokumentierten Schübe berücksichtigt, d. h. bestätigte und unbestätigte Schübe.

Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 zeigen die Ergebnisse der Analyse der ARR, wenn zusätzlich zu den bestätigten Schüben auch unbestätigte Schübe berücksichtigt werden. Für beide Teilpopulationen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant, der Therapieeffekt liegt in einem ähnlichen Ausmaß wie in der Hauptanalyse. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind damit vollständig konsistent zur Hauptanalyse der ARR, in der nur die bestätigten Schübe berücksichtigt wurden.

Nebenanalysen

Schweregrad des Schubes

Bei der Bewertung des Zusatznutzens ist es von Bedeutung, ob die aufgetretenen Symptome von schwerwiegender oder von nicht schwerwiegender Art sind, da der Verhinderung schwerwiegender Symptome naturgemäß ein höheres Gewicht beizumessen ist (vgl. AM-NutzenV § 5 Abs. 7). Um ein objektives Verständnis der Bedeutung der Reduktion der Schubrate für den Patienten zu ermöglichen, wird daher anhand der Notwendigkeit zur stationären Aufnahme bzw. der vom Prüfarzt bestimmten Intensität des Schubes eine Einschätzung der Bedeutung des Symptoms vorgenommen.

Anzahl schwerwiegender Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Anzahl schwerwiegender Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeitraum 0 – EOT

	Ozanimod n/N (%)[1]	**IFN β-1a n/N (%)[1]**
RRMS1		
Radiance Part B	57/127 (44,9)	95/188 (50,5)
Sunbeam	42/83 (50,6)	68/139 (48,9)
Gesamt	**99/210 (47,1)**	**163/327 (49,8)**
RRMS2		
Radiance Part B	6/14 (42,9)	26/38 (68,4)
Sunbeam	6/10 (60,0)	14/33 (42,4)
Gesamt	**12/24 (50,0)**	**40/71 (56,3)**

[1]) Relative Angabe bezogen auf Gesamtzahl Schübe

IFN: Interferon; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Anzahl schwerwiegender Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme dargestellt (Tabelle 4-31). Da Patienten durch die stationäre Aufnahme in bedeutsamem Ausmaß an der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten behindert werden, kann die Hospitalisierung hierbei als ein objektives Kriterium über das Vorliegen eines schwerwiegenden Symptoms angesehen werden. Zudem erfolgt eine Hospitalisierung in aller Regel nur dann, wenn Krankheitssymptome in einem Ausmaß aufgetreten sind, die durch eine ambulante Behandlung nicht ausreichend versorgt werden können. In Übereinstimmung mit dieser Einschätzung sind Hospitalisierungen immer als SUE zu melden und können bereits aufgrund dessen als schwerwiegendes Ereignis angesehen werden.

Insgesamt traten bis EOT in RRMS1 unter Ozanimod 99 und unter IFN β-1a 163 schwere Schübe mit Notwendigkeit zur stationären Aufnahme auf, in RRMS2 waren es 12 entsprechende Schübe unter Ozanimod und 40 Schübe unter IFN β-1a. Die Anzahl an schweren Schüben operationalisiert über die Notwendigkeit zur stationären Aufnahme ist damit unter Ozanimod deutlich geringer als unter IFN β-1a.

Relativ gesehen bestand unter Ozanimod und IFN β-1a bezogen auf die Gesamtzahl aller Schübe bei etwa 50 % aller Schübe die Notwendigkeit zur stationären Aufnahme. Damit handelt es sich – bei allgemein niedrigerer Schubrate unter Ozanimod gegenüber IFN β-1a – bei einem großen Teil der beobachteten Schübe nach einem objektiven Kriterium gesichert um schwerwiegende Symptome.

Anzahl moderater/schwerer Schübe

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Anzahl moderater/schwerer Schübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeitraum 0 – EOT

	Ozanimod n/N (%)[1]	**IFN β-1a n/N (%)[1]**
RRMS1		
Radiance Part B	87/127 (68,5)	123/188 (65,4)
Sunbeam	67/83 (80,7)	96/139 (69,1)
Gesamt	**154/210 (73,3)**	**219/327 (67,0)**
RRMS2		
Radiance Part B	7/14 (50,0)	29/38 (76,3)
Sunbeam	8/10 (80,0)	30/33 (90,9)
Gesamt	**15/24 (62,5)**	**59/71 (83,1)**

[1]) Relative Angabe bezogen auf Gesamtzahl Schübe

IFN: Interferon; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Des Weiteren wird die Anzahl moderater oder schwerer Schübe (Tabelle 4-32) dargestellt. Die Einstufung der Schwere erfolgte hierbei nach Beurteilung des Prüfarztes und bezieht sich auf die relative Intensität im Vergleich zu anderen Schüben und ist nicht als absolute Einstufung des Schweregrads der Symptomatik anzusehen.

Insgesamt traten bis EOT in RRMS1 unter Ozanimod 154 und unter IFN β-1a 219 Schübe moderater oder schwerer Intensität auf, in RRMS2 waren es 15 entsprechende Schübe unter Ozanimod und 59 Schübe unter IFN β-1a. Die Anzahl an Schüben moderater oder schwerer Intensität ist damit unter Ozanimod deutlich geringer als unter IFN β-1a.

Bei allgemein niedrigerer Schubrate unter Ozanimod waren 62,5 % – 83,1 % der Schübe in Radiance Part B und Sunbeam, und damit der vorwiegende Teil, Schübe von moderater oder schwerer Intensität.

Zusammenfassung

Auf Basis der Analyse zeigt sich, dass unter Ozanimod deutlich weniger moderate oder schwere Schübe aufgetreten sind als unter IFN β-1a. Die Verteilung der Schubintensität bezogen auf alle Schübe ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Insgesamt stellen Schübe, operationalisiert über Hospitalisierung und der vom Prüfarzt bestimmten Intensität des Schubes, ein schwerwiegendes Symptom der MS-Erkrankung dar.

Damit trägt Ozanimod durch die deutliche Reduktion der Schubrate zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung für den Patienten bei.

Läsionen als Abbild der Krankheitsaktivität

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz zur Bewertung der Krankheitsaktivität und zur Detektion einer subklinischen Verschlechterung der Erkrankung, werden die Anzahl neuer GdE-Läsionen im Gehirn und die Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn im Nutzendossier ergänzend zur Auswertung der klinischen Schübe dargestellt. Die Auswertung der Anzahl der Läsionen im MRT wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod herangezogen.

Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn zu Monat 12

GdE-Läsionen werden im MRT erkennbar durch die Anreicherung von Gadolinium in frühen Phasen der Läsionsbildung; sie sind Kennzeichen einer akuten Entzündungsreaktion und ermöglichen die Identifikation subklinischer Schübe der Erkrankung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Dargestellt wird die Anzahl an GdE-Läsionen im Gehirn zu Monat 12, wobei fehlende Werte mit Hilfe von LOCF ersetzt wurden.

RRMS1

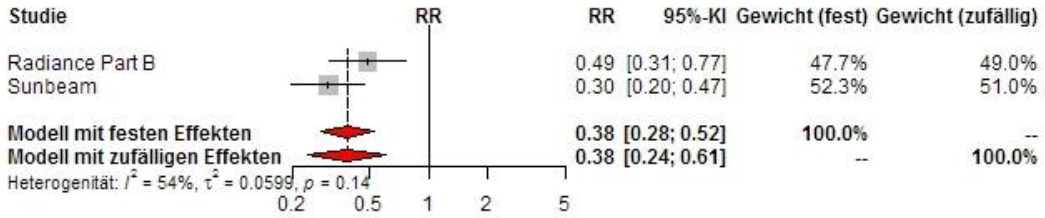

Abbildung 4-13: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl der GdE-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitpunkt Monat 12

Die Anzahl an GdE-Läsionen zu Monat 12 war bei Patienten im Ozanimod-Arm deutlich niedriger als bei Patienten im IFN-β-1a-Arm. Die meta-analytische Zusammenfassung hierzu ergibt eine deutliche relative Reduktion der mittleren Rate der GdE-Läsionen im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 62 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,38 [0,28; 0,52]) und war statistisch signifikant.

RRMS2

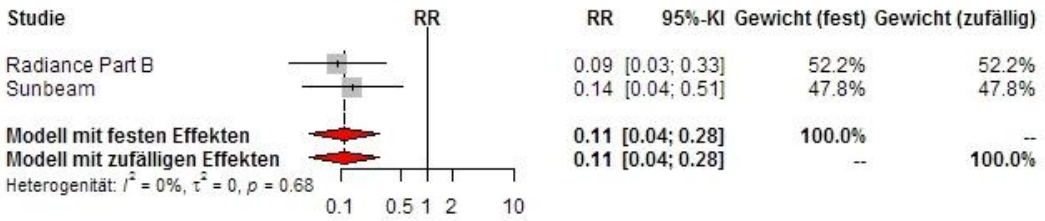

Abbildung 4-14: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl der GdE-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitpunkt Monat 12

Die Anzahl an GdE-Läsionen zu Monat 12 war bei Patienten im Ozanimod-Arm deutlich niedriger als bei Patienten im IFN-β-1a-Arm. Die meta-analytische Zusammenfassung hierzu ergibt eine deutliche relative Reduktion der mittleren Rate der GdE-Läsionen im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 89 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,28]) und war statistisch signifikant.

Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn bis Monat 12

Die Analyse der Anzahl neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen ergänzt die Analyse der Anzahl der GdE-Läsionen insofern, als dass durch diese Methode sowohl akute als auch vergangene Läsionen sichtbar gemacht werden können (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Betrachtung der Anzahl an T2-Läsionen im Gehirn, im Speziellen der neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen, liefert dadurch eine Möglichkeit, um den Verlauf der subklinischen Verschlechterung der Erkrankung über die Zeit abzuschätzen.

Dargestellt wird die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn von Randomisierung bis Monat 12, wobei fehlende Werte mit LOCF ersetzt wurden.

RRMS1

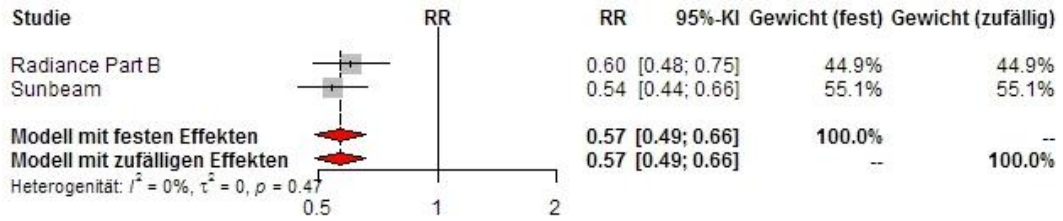

Abbildung 4-15: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die Anzahl an neuen / sich vergrößernden T2-Läsionen im Zeitraum von Randomisierung bis Monat 12 war bei Patienten im Ozanimod-Arm deutlich niedriger als bei Patienten im IFN-β-1a-Arm. Die meta-analytische Zusammenfassung hierzu ergibt eine deutliche relative Reduktion der mittleren Rate der neuen / sich vergrößernden T2-Läsionen im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 43 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,57 [0,49; 0,66]) und war statistisch signifikant.

RRMS2

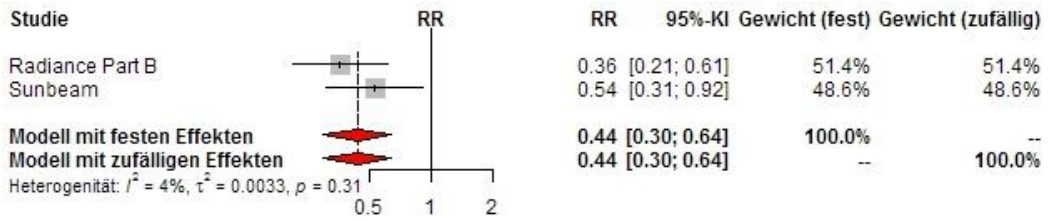

Abbildung 4-16: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn (LOCF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die Anzahl an neuen / sich vergrößernden T2-Läsionen im Zeitraum von Randomisierung bis Monat 12 war bei Patienten im Ozanimod-Arm deutlich niedriger als bei Patienten im IFN-β-1a-Arm. Die meta-analytische Zusammenfassung hierzu ergibt eine deutliche relative Reduktion der mittleren Rate der neuen / sich vergrößernden T2-Läsionen im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 56 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,30; 0,64]) und war statistisch signifikant.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) von Randomisierung bis EOT (Einzelstudien: S. 151, IPD-Meta-Analyse: S. 156) Die Robustheit der Hauptanalyse wird anhand der folgenden Sensitivitätsanalysen überprüft: • Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression (3 Monate statt 6 Monate) (S. 157) • Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0 (S. 157) • Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung (S. 159) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression o Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen seit Baseline nach Monat 12 (S. 160) o Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz seit Baseline nach Monat 12 (S. 161) o Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens seit Baseline nach Monat 12 (S. 162) Sensitivitäts- und Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** In der Hauptanalyse wurde eine Behinderungsprogression dann als bestätigt, d. h. dauerhaft bestehend, angesehen, wenn der EDSS-Wert über einen Zeitraum von 6 Monaten um mehr als 1 Punkt höher lag als zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung. Während eines Schubes konnte keine Bestätigung der Behinderungsprogression vorgenommen werden; in diesem Fall erfolgte die Bestätigung der Behinderungsprogression in der nächsten geplanten oder in einer ungeplanten Untersuchung nach Ende des Schubs. Startzeitpunkt der Behinderungsprogression war in jedem Fall das Datum, zu dem der minimale Wert der Verschlechterung zum ersten Mal überschritten wurde. Bis zur Bestätigung wurde eine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt als unbestätigte Behinderungsprogression gewertet. Die Behinderungsprogression konnte auch in einer Untersuchung zum vorzeitigen Abbruch der Studie bestätigt werden, sofern diese Abbruchuntersuchung nicht gleichzeitig eine Schub-untersuchung war. Tod aufgrund von MS wurde als bestätigte Behinderungsprogression gewertet. Bei Patienten mit unbestätigter Behinderungsprogression zum Zeitpunkt des Todes wurde das Datum, zu dem der minimale Wert der Verschlechterung zum ersten Mal überschritten wurde, als Startzeitpunkt

gewertet, bei allen anderen Patienten war der Startzeitpunkt der Behinderungsprogression das Datum des Todes.

Sensitivitätsanalysen

Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression (3 Monate statt 6 Monate)

In der Analyse der Behinderungsprogression wurden nur solche Verschlechterungen der EDSS berücksichtigt, die über einen bestimmten Mindestzeitraum Bestand hatten. Für die Sensitivitätsanalyse wurde als Mindestzeitraum ein Zeitraum von 3 Monaten vorausgesetzt (Hauptanalyse: 6 Monate).

Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0

Bei Patienten mit einem EDSS-Baseline-Wert von 0 wurde eine Behinderungsprogression nur dann angenommen, wenn sich die EDSS um ≥ 1,5 Punkte verschlechterte. Bei Patienten mit einem Baseline-Wert > 0 blieb das Kriterium der Behinderungsprogression unverändert, d. h. eine Verschlechterung um 1 Punkt wurde als Progression angesehen.

Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung

Für die Analyse wurden sämtliche Patienten mit einer Verschlechterung von ≥ 1 Punkt auf der EDSS berücksichtigt, unabhängig davon, ob die Behinderungsprogression zu einem späteren Zeitpunkt bestätigt wurde.

Nebenanalysen

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Gesamt-Hirnvolumen (normalisiert auf die Schädelgröße), Thalamusvolumen und Volumen der kortikalen grauen Substanz wurden mit Hilfe der MRT bestimmt. Zur Standardisierung der Aufnahmen war in allen Zentren das gleiche MRT-Protokoll zu verwenden; zudem sollte über den gesamten Verlauf der Studie das gleiche MRT-Gerät und die gleiche Software verwendet werden. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen zu Läsionen erfolgte zentral und durch einen Auswerter, der bezüglich Gruppenzugehörigkeit und sonstigen klinischen Daten des Patienten verblindet war.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Imputation/Zensierung

Patienten wurden in der Zeit bis zur Behinderungsprogression zensiert, wenn die Nachbeobachtungsphase vor der Bestätigung der Behinderungsprogression beendet wurde, unabhängig davon, ob der Patient die Studie planmäßig abgeschlossen hatte, die Studie vorzeitig beendete oder der Stichtag der Datenerhebung erreicht wurde. Zeitpunkt der Zensierung war das Datum der letzten EDSS-Erhebung oder das Datum der letzten Verabreichung der Studienmedikation, je nachdem, was später eintraf. Patienten der ITT-Population, die die Studie nach Baseline-Erhebung, aber vor der ersten klinischen Untersuchung vorzeitig beendet hatten, wurden zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zensiert.

Fehlende Werte in der Analyse der Veränderung des normalisierten Gesamt-Hirnvolumens, des Thalamusvolumens sowie des Volumens der kortikalen grauen Substanz wurden durch LOCF ersetzt.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; IPD: Individuelle Patientendaten; ITT: intention to treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MRT: Magnetresonanztomografie; MS: Multiple Sklerose

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-35: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS“

	Radiance Part B	Sunbeam	IPD-Meta-Analyse
	EOT	EOT	EOT
RRMS1			
Zeit bis zur bestätigten Behinderungs-progression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten)	=	=	=

	Radiance Part B	Sunbeam	IPD-Meta-Analyse
	EOT	EOT	EOT
RRMS2			
Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten)	– (Tabelle 4-36)	=	=

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Radiance Part B

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS1	370	30 (8,11)	n. b. [n. b.; n. b.]	367	23 (6,27)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,31 [0,76; 2,27]	0,3255
RRMS2	47	9 (19,15)	n. b. [n. b.; n. b.]	56	1 (1,79)	n. b. [n. b.; n. b.]	9,89 [1,18; 83,19]	0,0350

[1]) p-Wert des Cox-Modells

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Berücksichtigt wurden alle Ereignisse bis EOT. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.

IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT war in der Studie Radiance Part B bei 30 Patienten (8,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 23 Patienten (6,3 %) im IFN-β-1a-Arm eine bestätige Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse ergibt sich hieraus eine HR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,31 [0,76; 2,27], die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Cox-Modell: p = 0,3255).

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Zeitraum von Randomisierung bis EOT ist in der folgenden Abbildung 4-17 dargestellt.

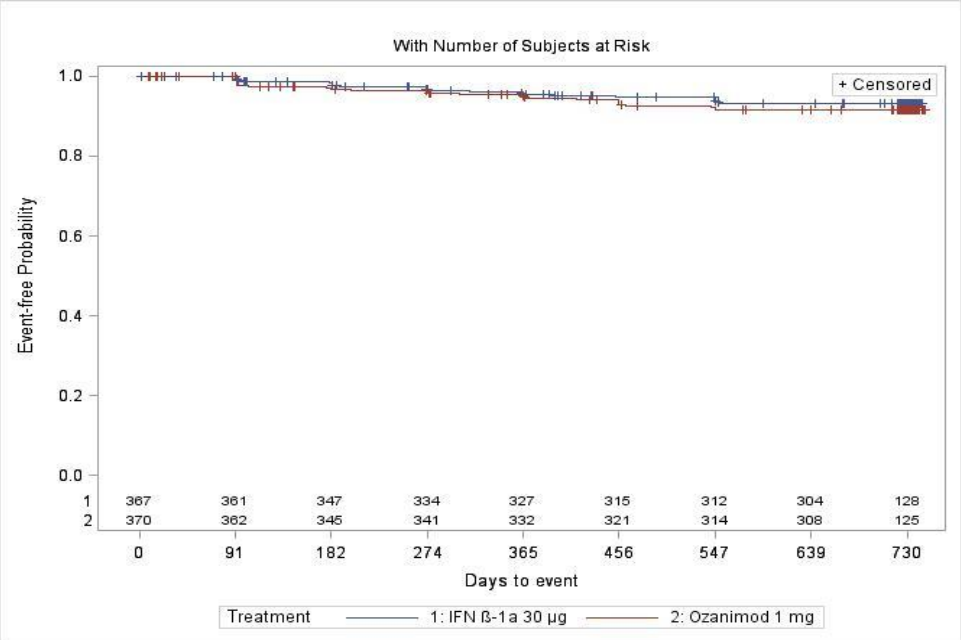

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1, 0 – EOT

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT war in der Studie Radiance Part B bei 9 Patienten (19,2 %) im Ozanimod-Arm und bei 1 Patient (1,8 %) im IFN-β-1a-Arm eine bestätige Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse ergibt sich hieraus eine HR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 9,89 [1,18; 83,19], die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (Cox-Modell: p = 0,0350). Zu beachten ist hierbei, dass sich durch die allgemein niedrige Ereigniszahl ein sehr breites Konfidenzintervall ergibt, so dass die Schätzung des Therapieeffekts mit Vorsicht interpretiert werden muss.

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Zeitraum von Randomisierung bis EOT ist in der folgenden Abbildung 4-18 dargestellt.

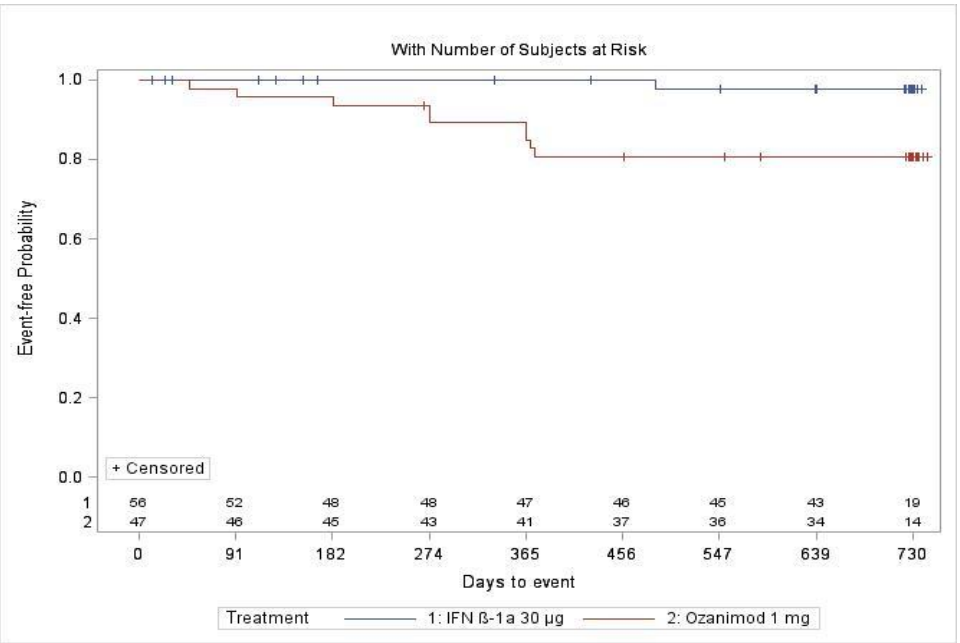

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2, 0 – EOT

Sunbeam

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS1	383	8 (2,09)	n. b. [n. b.; n. b.]	360	6 (1,67)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,04 [0,33; 3,26]	0,9457
RRMS2	44	1 (2,27)	n. b. [n. b.; n. b.]	60	1 (1,67)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,22 [0,08; 19,54]	0,8871

[1]) p-Wert des Cox-Modells
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Berücksichtigt wurden alle Ereignisse bis EOT. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT war in der Studie Sunbeam bei 8 Patienten (2,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 6 Patienten (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm eine bestätige Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse ergibt sich hieraus eine HR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod

zu IFN β-1a von 1,04 [0,33; 3,26], die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Cox-Modell: p = 0,9457).

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Zeitraum von Randomisierung bis EOT ist in der folgenden Abbildung 4-19 dargestellt.

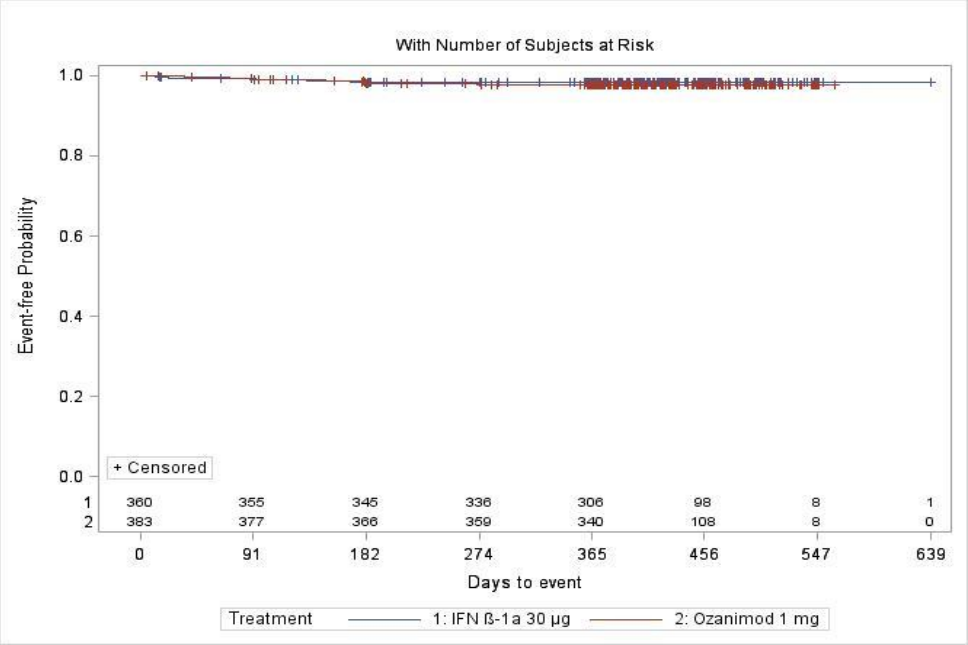

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1, 0 – EOT

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT war in der Studie Sunbeam bei 1 Patient (2,3 %) im Ozanimod-Arm und bei 1 Patient (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm eine bestätige Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse ergibt sich hieraus eine HR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,22 [0,08; 19,54], die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Cox-Modell: p = 0,8871).

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Zeitraum von Randomisierung bis EOT ist in der folgenden Abbildung 4-20 dargestellt.

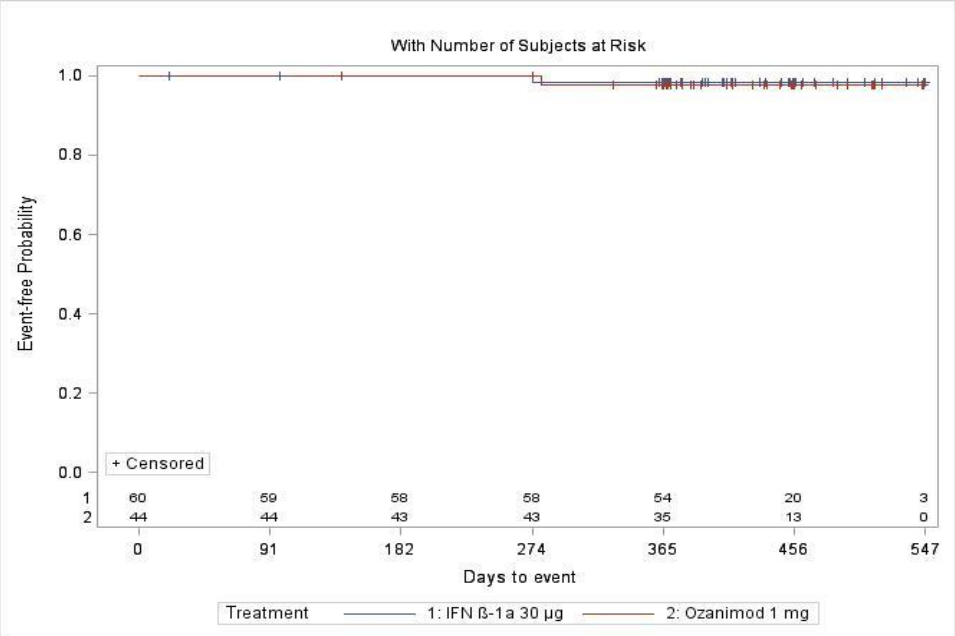

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2, 0 – EOT

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-38). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-38: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten)	
RRMS1	0,72
RRMS2	0,24
EDSS: Expanded Disability Status Scale; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)	

Hauptanalyse

RRMS1

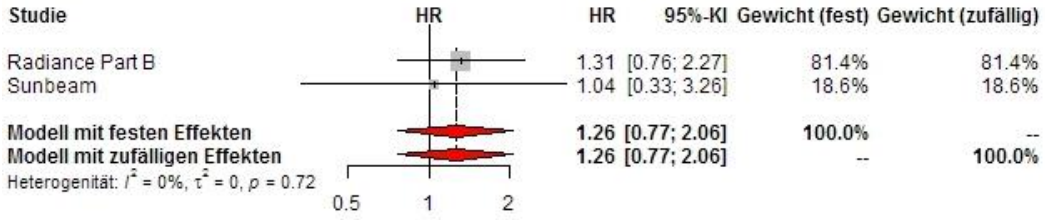

Abbildung 4-21: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT war bei 38 Patienten (5,0 %) im Ozanimod-Arm und bei 29 Patienten (4,0 %) im IFN-β-1a-Arm eine bestätige Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse ergibt sich hieraus eine HR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,26 [0,77; 2,06], die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

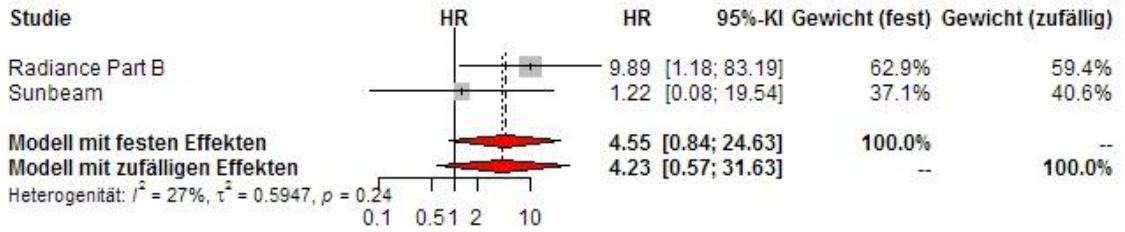

Abbildung 4-22: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Im Zeitraum von der Randomisierung bis EOT war bei 10 Patienten (11,0 %) im Ozanimod-Arm und bei 2 Patienten (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm eine bestätige Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse ergibt sich hieraus eine HR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 4,55 [0,84; 24,63], die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Sensitivitätsanalysen

Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression (3 Monate statt 6 Monate)

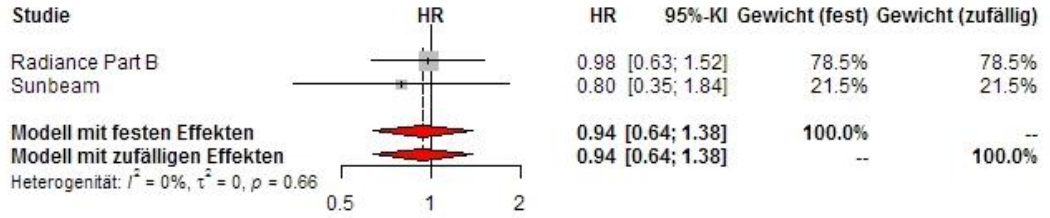

Abbildung 4-23: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression (3 Monate statt 6 Monate), Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT

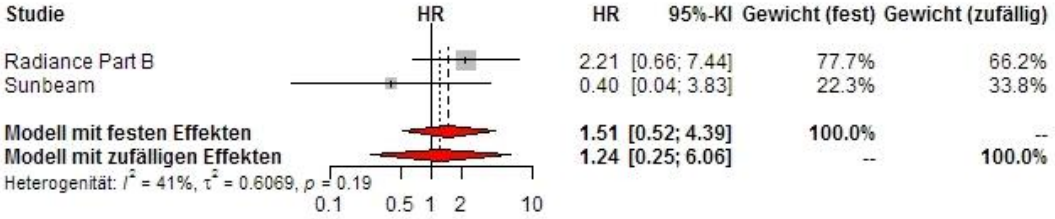

Abbildung 4-24: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation des Zeitraums zur Bestätigung der Behinderungsprogression (3 Monate statt 6 Monate), Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Zur Überprüfung der Robustheit der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der der Zeitraum zur Bestätigung der Behinderungsprogression variiert wurde. Während in der Hauptanalyse 6 Monate zwischen erstmaliger Beobachtung der Behinderungsprogression und ihrer Bestätigung vergangen sein mussten, wurden in der Sensitivitätsanalyse bereits Ereignisse als Behinderungsprogression berücksichtigt, bei denen der Zeitraum zwischen Erstbeobachtung und Bestätigung 3 Monate betrug.

Für beide Teilpopulationen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind damit vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0

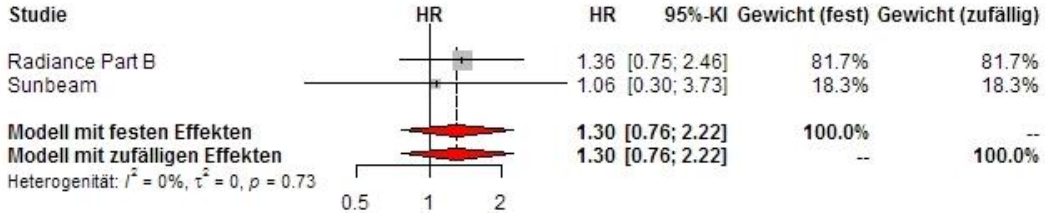

Abbildung 4-25: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT

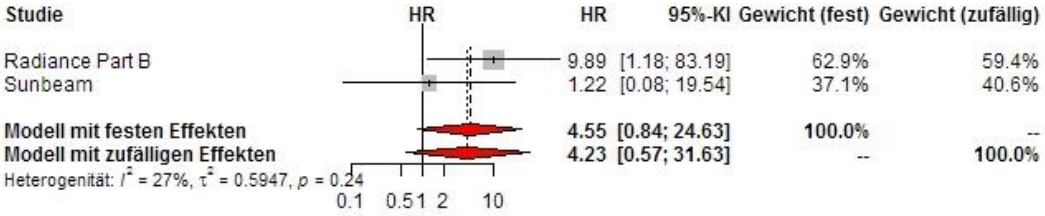

Abbildung 4-26: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Variation der Berücksichtigung von Patienten mit EDSS-Baseline-Wert 0, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Bei der EDSS handelt es sich um eine nicht lineare Skala zur Abbildung der Behinderungsprogression von MS-Patienten. Dies bedeutet, dass eine Verschlechterung des EDSS-Wertes um einen definierten Wert (z. B. 1 Punkt) in unterschiedlichen Bereichen der EDSS ein unterschiedlich starkes Ausmaß der Behinderungsprogression ausdrücken kann und somit auch unterschiedlich leicht zu erfassen ist. Hierbei ist die EDSS insbesondere im unteren Bereich der Skala gegenüber Veränderungen weniger sensitiv. In einer Sensitivitätsanalyse wird daher bei Patienten ohne Behinderung zu Beginn der Studie (EDSS-Baseline-Wert = 0) nur dann eine Behinderungsprogression angenommen, wenn ein EDSS-Anstieg $\geq$1,5 Punkten vorlag (ansonsten 1 Punkt). Die Sensitivitätsanalyse soll sicherstellen, dass es sich tatsächlich um eine relevante Steigerung der Behinderungsprogression in diesem Bereich der EDSS handelt.

Für beide Teilpopulationen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind damit vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung

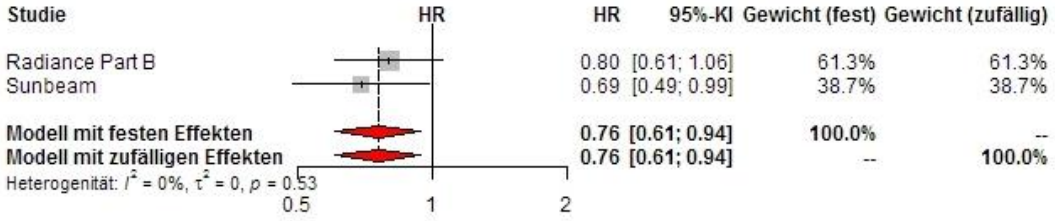

Abbildung 4-27: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – EOT

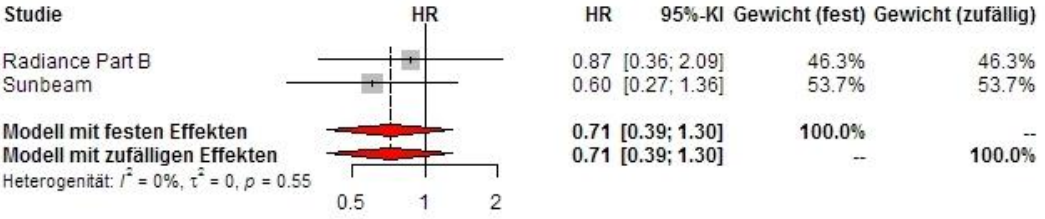

Abbildung 4-28: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse: Berücksichtigung aller Ereignisse unabhängig von ihrer Bestätigung, Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Zur Überprüfung der Robustheit der Hauptanalyse im Hinblick auf die Bestätigung der Behinderungsprogression wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der jede Verschlechterung der EDSS um ≥1 Punkt als Behinderungsprogression gewertet wurde, unabhängig davon, ob die Behinderungsprogression nach 6 Monaten bestätigt wurde.

Für Teilpopulation RRMS1 ergibt sich in der Sensitivitätsanalyse eine Verringerung des relativen Risikos zu Gunsten von Ozanimod um 24 % (HR [95 %-KI: 0,76 [0,61; 0,94]), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht.

Für Teilpopulation RRMS2 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind damit in dieser Teilpopulation vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Nebenanalysen

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz zur Bewertung der Behinderungsprogression werden die Veränderung des normalisierten Hirnvolumens, des Volumens der kortikalen grauen Substanz und des Thalamusvolumens im Nutzendossier ergänzend zur Auswertung der Behinderungsprogression gemessen anhand der EDSS dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung der Veränderung des Volumens der drei genannten Hirnareale im MRT wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod herangezogen.

Abweichend zu anderen Endpunkten mit kontinuierlichen Messwerten, erfolgt die Darstellung der hirnatrophischen Endpunkte primär über die Meta-Analyse der LS-MD, da diese einfacher interpretierbar und daher für den klinischen Alltag von größerer Bedeutung ist, als die üblicherweise für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogene SMD.

Prozentuale Veränderung im normalisierten Hirnvolumen seit Baseline

RRMS1

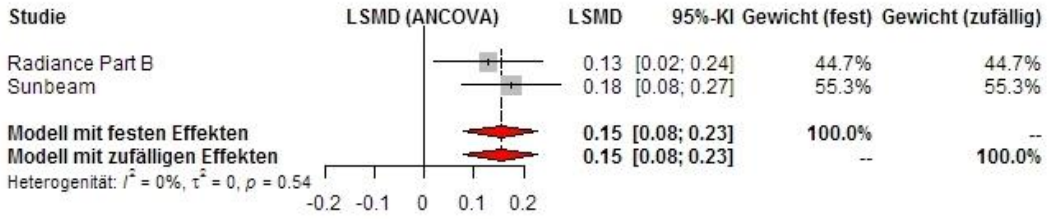

Abbildung 4-29: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der prozentualen Veränderung des normalisierten Gesamt-Hirnvolumens von der Randomisierung bis Monat 12 ergab eine um 0,15 % und damit deutlich geringere Abnahme des Hirnvolumens unter Ozanimod im Vergleich zu IFN β-1a (LS-MD [95 %-KI]: 0,15 % [0,08; 0,23]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI < 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,23 [0,12; 0,33]).

RRMS2

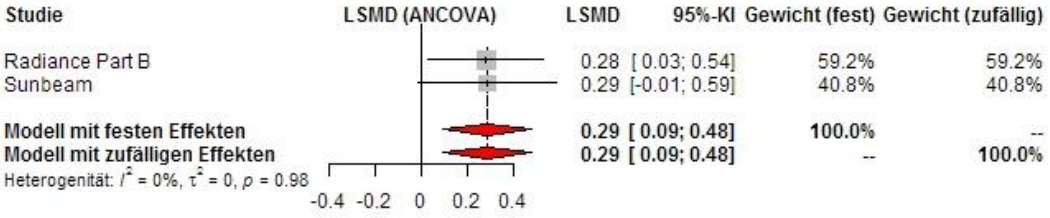

Abbildung 4-30: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der prozentualen Veränderung des normalisierten Gesamt-Hirnvolumens von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine um 0,29 % und damit deutlich geringere Abnahme des Hirnvolumens unter Ozanimod im Vergleich zu IFN β-1a (Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LS-MD) [95 %-KI]: 0,29 % [0,09; 0,48]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,43 [0,13; 0,73]).

Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz seit Baseline

RRMS1

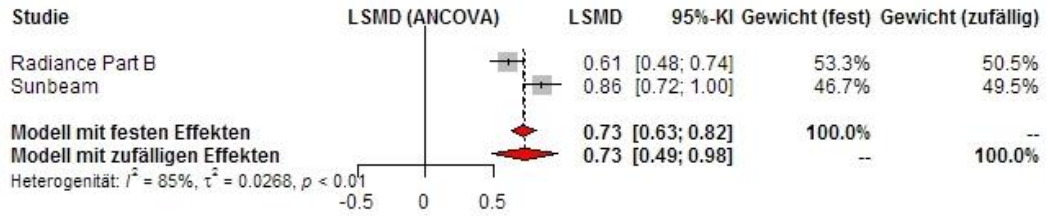

Abbildung 4-31: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der prozentualen Veränderung des Volumens der kortikalen grauen Substanz von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine um 0,73 % und damit deutlich geringere Abnahme des Volumens unter Ozanimod im Vergleich zu IFN β-1a (Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LS-MD) [95 %-KI]: 0,73 % [0,63; 0,82]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Zu beachten ist hierbei, dass das Ergebnis des Cochrans Q-Test (p < 0,01) eine mehr als nur geringfügige Heterogenität der beiden Studien für diese Analyse anzeigt. Unabhängig von der beobachteten Heterogenität zeigt sich in beiden Studien jedoch ein deutlich positiver Effekt zu Gunsten von Ozanimod.

Die Auswertung der SMD [95 %-KI] nach Hedges‘ g zeigt darüber hinaus, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt deutlichen Ausmaßes (untere Grenze des 95 %-KI > 0,5) zu Gunsten von Ozanimod handelt (SMD [95 %-KI]: 0,86 [0,74; 0,97]).

RRMS2

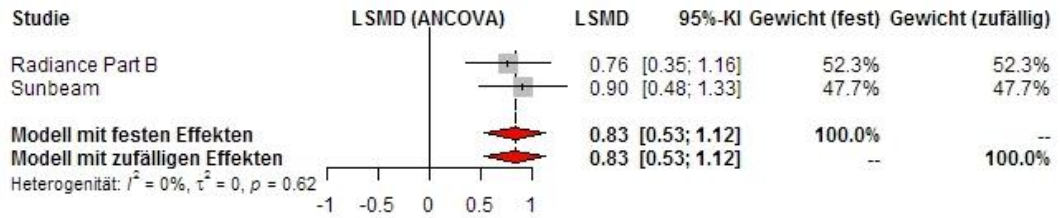

Abbildung 4-32: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der prozentualen Veränderung des Volumens der kortikalen grauen Substanz von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine um 0,83 % und damit deutlich geringere Abnahme des Volumens unter Ozanimod im

Vergleich zu IFN β-1a (Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) [95 %-KI]: 0,83 % [0,53; 1,12]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Die Auswertung der SMD [95 %-KI] nach Hedges' g zeigt darüber hinaus, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt deutlichen Ausmaßes (untere Grenze des 95 %-KI > 0,5) zu Gunsten von Ozanimod handelt (SMD [95 %-KI]: 0,85 [0,53; 1,16]).

Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens seit Baseline

RRMS1

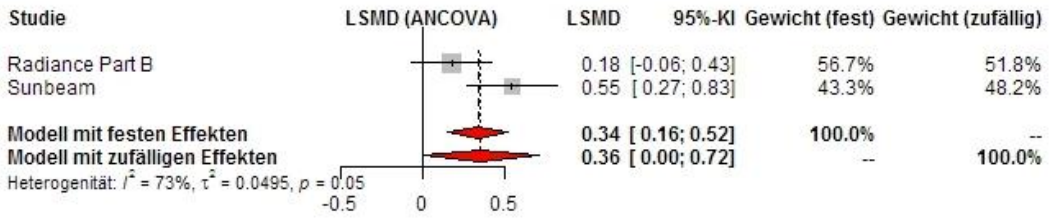

Abbildung 4-33: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des Thalamus-Volumens seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der prozentualen Veränderung des Thalamus-Volumens von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine um 0,34 % und damit deutlich geringere Abnahme des Thalamusvolumens unter Ozanimod im Vergleich zu IFN β-1a (Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LS-MD) [95 %-KI]: 0,34 % [0,16; 0,52]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges' g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,33]).

RRMS2

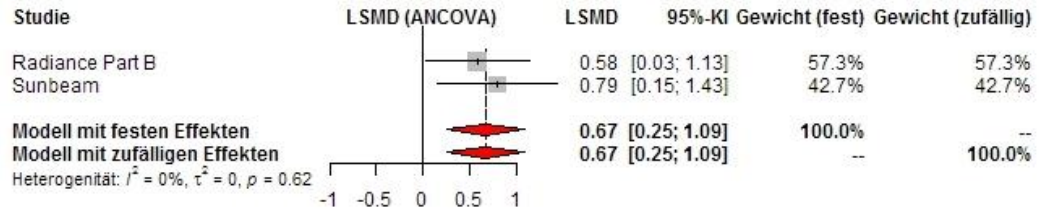

Abbildung 4-34: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die prozentuale Veränderung des Thalamus-Volumens seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der prozentualen Veränderung des Thalamus-Volumens von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine um 0,67 % und damit deutlich geringere Abnahme des Thalamusvolumens unter Ozanimod im Vergleich zu IFN β-1a (Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LS-MD) [95 %-KI]: 0,67 % [0,25; 1,09]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,48 [0,18; 0,78]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA werden die folgende Hauptanalysen dargestellt: • Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline nach Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 168, IPD-Meta-Analyse: S. 178) • Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline nach Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 171, IPD-Meta-Analyse: S. 178) • Veränderung in den Einzeldomänen des MSFC/LCLA seit Baseline nach Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 173, IPD-Meta-Analyse: S. 180) o Veränderung des T25FW-Scores o Veränderung des 9HPT-Scores o Veränderung des PASAT-3-Scores (nur Radiance Part B) o Veränderung des SDMT-Scores (nur Sunbeam) o Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 1,25 % bzw. 2,5 %) (S. 182) Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** Die Erhebung der 3 Bestandteile des MSFC (T25FW, 9HPT, PASAT-3/SDMT) und der LCLA wurde im Studienverlauf von der jeweils gleichen Person bei den Patienten durchgeführt. Bei dieser Person konnte es sich entweder um den unabhängigen EDSS-Prüfarzt oder um ein weiteres unabhängiges Team-Mitglied handeln, dass in der Durchführung des MSFC ausgebildet war. Der T25FW ist ein quantitativer Test zur Bestimmung der Funktion der unteren Extremitäten und wird als erste Komponente des MSFC durchgeführt [86]. Die Aufgabe der Patienten im T25FW ist es, eine Strecke von 25 Fuß (ca. 7,6 m) in möglichster kurzer Zeit (gemessen in Sekunden) zurückzulegen, Gehhilfen sind dabei erlaubt. Durch das Zurücklaufen über dieselbe Strecke wird der Test einmal wiederholt. Die Funktionseinschränkung der unteren Extremitäten ist hierbei umso geringer, je kürzer die für den Test benötigte Zeit ist. Dementsprechend zeigt eine negative Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch Ozanimod und eine positive Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch IFN β-1a an. Der 9HPT ist ein quantitativer Test zur Bestimmung der Funktion der oberen Extremitäten und wird als zweite Komponente des MSFC durchgeführt [86]. Die Aufgabe der Patienten im 9HPT ist es, in möglichst kurzer Zeit (gemessen in Sekunden) und mit jeweils nur einer Hand 9 Holzstäbchen zunächst einzeln aufzunehmen und in ein dafür vorgesehenes Steckbrett zu stecken und anschließend, ohne Pause, wieder herauszunehmen. Der Test wird zunächst zweimal mit der dominanten Hand und dann zweimal mit der nicht dominanten Hand durchgeführt. Die

Funktionseinschränkung der oberen Extremitäten ist hierbei umso geringer, je kürzer die für den Test benötigte Zeit ist. Dementsprechend zeigt eine negative Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch Ozanimod und eine positive Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch IFN β-1a an.

Der PASAT-3 ist ein quantitativer Test zur Bestimmung der kognitiven Funktion, insbesondere der Verarbeitungsgeschwindigkeit auditiver Informationen und der Rechenfähigkeit und wird als letzte Komponente des MSFC durchgeführt [86]. Im PASAT-3 werden den Patienten einzelne Zahlen in einem Abstand von 3 Sekunden vorgespielt, ihre Aufgabe ist es, die gerade gehörte Zahl zu der vorangegangenen Zahl hinzu zu addieren. Das Ergebnis des PASAT-3 gibt die Anzahl korrekter Summen wieder (maximal 60). Die kognitive Funktionseinschränkung ist hierbei umso geringer, je höher die Anzahl korrekter Summen ist. Dementsprechend zeigt eine positive Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch Ozanimod und eine negative Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch IFN β-1a an.

Der SDMT ist ebenfalls ein Test zur Bestimmung der kognitiven Funktion, er wird in neueren Untersuchungen oft anstelle des PASAT-3 eingesetzt [87]. Im SDMT werden den Patienten Zahlen von 1 bis 9 präsentiert, die jeweils einem eindeutigen Symbol zugeordnet sind. Die Aufgabe der Patienten ist es, innerhalb von 90 Sekunden einer Reihe von aufeinanderfolgenden Symbolen jeweils die richtige Zahl zuzuordnen. Die Anzahl der korrekt zugeordneten Zahlen ergibt das Testergebnis. Die kognitive Funktionseinschränkung ist hierbei umso geringer, je höher die Anzahl korrekt zugeordneter Zahlen ist. Dementsprechend zeigt eine positive Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch Ozanimod und eine negative Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch IFN β-1a an.

Der LCLA ist ein quantitativer Test zur Bestimmung der Sehfunktion. Der LCLA wurde dem MSFC als vierte Dimension hinzugefügt, da die visuelle Funktion in der ursprünglichen Fassung des MSFC nicht erfasst ist. In Radiance Part B und Sunbeam wurde der LCLA zusammen mit dem MSFC durchgeführt. Der LCLA wurde mit Hilfe von standardisierten Sloan- oder Tumbling-E-Sehtafeln in den Kontraststufen 1,25 %, 2,5 % und 100 % durchgeführt, das Ergebnis ergibt sich aus der Anzahl korrekt identifizierter Buchstaben. Die visuelle Funktionseinschränkung ist hierbei umso geringer, je höher die Anzahl korrekt erkannter Buchstaben ist. Dementsprechend zeigt eine positive Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch Ozanimod und eine negative Mittelwertdifferenz einen stärkeren Effekt durch IFN β-1a an. Für die Berechnung des MSFC/LCLA z-Scores wurden die Ergebnisse zur Kontraststufe von 100 % herangezogen.

Die Ergebnisse der einzelnen Bestandteile des MSFC werden in unterschiedlichen Einheiten gemessen und haben teils unterschiedliche Effektrichtungen (z. B. stellen niedrigere Werte im T25FW eine Verbesserung, im PASAT-3 aber eine Verschlechterung dar). Daher wurden die Ergebnisse der Einzelskalen vor der Zusammenfassung in z-Scores umgerechnet; die Vorgehensweise hierzu ist detailliert in den statistischen Analyseplänen der Studien beschrieben.

Größere z-Score-Werte entsprechen einem besseren Krankheitszustand.

Sensitivitätsanalysen

Nicht zutreffend.

Nebenanalysen

Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 1,25 % bzw. 2,5 %)

Neben den Ergebnissen des LCLA zur Kontraststufe 100 % werden die Ergebnisse für die Kontraststufen 1,25 % und 2,5 % als Nebenanalysen dargestellt.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

	Imputation/Zensierung Das Vorgehen zur Ersetzung fehlender Werte folgt den entsprechenden Empfehlungen im MSFC-Manual [86] und ist in den statistischen Analyseplänen der Studien im Detail beschrieben. Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt. T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; IPD: Individuelle Patientendaten; ITT: intention to treat; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test 3-seconds; SDMT: Symbol Digit Modalities Test	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA 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**
Radiance Part B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sunbeam	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-41: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA“

	Radiance Part B		**Sunbeam**		**IPD-Meta-Analyse**
	Monat 12	**Monat 24**	**Monat 12**	**EOT**	**Monat 12**
RRMS1					
Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des PASAT-3-Scores seit Baseline	=	=	/	/	/
Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline	/	/	+ (Tabelle 4-47)	/	/
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline	=	=	=	/	=
RRMS2					
Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des PASAT-3-Scores seit Baseline	=	=	/	/	=
Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline	/	/	=	/	=

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline	=	=	=	/	=

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EOT: End-of-Treatment; T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; IPD: Individuelle Patientendaten; LCLA Low Contrast Letter Acuity; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test 3-seconds; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SDMT: Symbol Digit Modalities Test

Veränderung im MSFC z-Score

Radiance Part B

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS1								
Monat 12	370	0,03 (0,68)	−0,10 (0,03)	367	0,05 (0,67)	−0,09 (0,03)	−0,01 [−0,06; 0,04] 0,7394	−0,02 [−0,17; 0,12]
Monat 24	370	0,03 (0,68)	-0,04 (0,05)	367	0,05 (0,67)	−0,05 (0,05)	0,01 [−0,08; 0,11] 0,8252	0,02 [−0,13; 0,16]
RRMS2								
Monat 12	47	−0,20 (0,84)	−0,01 (0,10)	56	−0,31 (0,87)	−0,10 (0,09)	0,08 [−0,13; 0,29] 0,4473	0,15 [−0,24; 0,54]
Monat 24	47	−0,20 (0,84)	−0,19 (0,17)	56	−0,31 (0,87)	−0,37 (0,17)	0,18 [−0,20; 0,56] 0,3550	0,18 [−0,21; 0,57]

[1]) Anzahl der Patienten, bei denen zu Baseline und zu Monat 12 bzw. 24 ein Wert vorlag
[2]) p-Wert der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSFC z-Scores** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,10 [0,03] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,09 [0,03] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von −0,01 [−0,06; 0,04] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,7394).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSFC z-Scores** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,04 [0,05] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,05 [0,05] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,01 [−0,08; 0,11] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,8252).

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSFC z-Scores** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,01 [0,10] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,10 [0,09] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,08 [−0,13; 0,29] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,4473).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSFC z-Scores** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,19 [0,17] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,37 [0,17] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,18 [−0,21; 0,57] Punkte, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,3550).

Sunbeam

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS1								
Monat 12	383	0,09 (0,67)	−0,02 (0,03)	360	0,01 (0,69)	−0,06 (0,03)	0,04 [−0,01; 0,09] 0,1580	0,10 [−0,04; 0,25]

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS2								
Monat 12	44	-0,16 (0,66)	0,08 (0,08)	60	−0,21 (0,90)	0,07 (0,08)	0,01 [−0,12; 0,14] 0,9118	0,02 [−0,37; 0,41]

[1]) Anzahl der Patienten, bei denen zu Baseline und zu Monat 12 ein Wert vorlag

[2]) p-Wert der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSFC z-Score** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,02 [0,03] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,06 [0,03] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,04 [−0,01; 0,09] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,1580).

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSFC z-Scores** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um 0,08 [0,08] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um 0,07 [0,08] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,01 [−0,12; 0,14] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,9118).

Veränderung im MSFC/LCLA z-Score

Radiance Part B

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS1								
Monat 12	367	0,03 (0,64)	−0,10 (0,03)	363	0,04 (0,61)	−0,09 (0,03)	−0,01 [−0,05; 0,04] 0,8279	−0,02 [−0,16; 0,13]
Monat 24	367	0,03 (0,64)	−0,07 (0,04)	363	0,04 (0,61)	−0,07 (0,04)	0,00 [−0,07; 0,08] 0,9301	0,01 [−0,14; 0,15]
RRMS2								
Monat 12	46	−0,20 (0,72)	0,04 (0,08)	56	−0,31 (0,78)	−0,04 (0,08)	0,08 [−0,09; 0,25] 0,3316	0,19 [−0,20; 0,58]
Monat 24	46	−0,20 (0,72)	−0,16 (0,14)	56	−0,31 (0,78)	−0,26 (0,13)	0,10 [−0,19; 0,40] 0,4873	0,14 [−0,25; 0,53]

[1]) Anzahl der Patienten, bei denen zu Baseline und zu Monat 12 bzw. 24 ein Wert vorlag

[2]) p-Wert der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSFC/LCLA z-Scores** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,10 [0,03] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,09 [0,03] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von −0,01 [−0,05; 0,04] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,8279).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSFC/LCLA z-Scores** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,07 [0,04] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,07 [0,04] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,00 [−0,07; 0,08] Punkte, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,9301).

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSFC/LCLA z-Scores** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um 0,04 [0,08] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,04 [0,08] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,08 [−0,09; 0,25] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,3316).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSFC/LCLA z-Scores** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,16 [0,14] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,26 [0,13] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,10 [−0,19; 0,40] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,4873).

Sunbeam

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS1								
Monat 12	383	0,09 (0,60)	−0,02 (0,03)	359	−0,00 (0,65)	−0,05 (0,03)	0,03 [−0,02; 0,07] 0,2531	0,08 [−0,06; 0,23]
RRMS2								
Monat 12	44	-0,13 (0,59)	0,08 (0,08)	60	−0,17 (0,69)	0,02 (0,08)	0,06 [−0,06; 0,18] 0,3212	0,20 [−0,19; 0,59]

[1]) Anzahl der Patienten, bei denen zu Baseline und zu Monat 12 ein Wert vorlag
[2]) p-Wert der ANCOVA
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSFC/LCLA z-Scores** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,02 [0,03] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,05 [0,03] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden

Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,03 [−0,02; 0,07] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,2531).

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSFC/LCLA z-Scores** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um 0,08 [0,08] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um 0,02 [0,08] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,06 [−0,06; 0,18] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p=0,3212).

Veränderung in den Einzeldomänen des MSFC/LCLA

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der Einzeldomänen des MSFC/LCLA seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS1								
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	350	5,83 (2,23)	0,65 (0,15)	342	5,74 (2,72)	0,60 (0,15)	0,05 [−0,21; 0,30] 0,7301	0,03 [−0,12; 0,18]
Monat 24	334	5,81 (2,19)	1,10 (0,21)	321	5,70 (2,75)	0,80 (0,21)	0,30 [−0,06; 0,66] 0,1040	0,13 [−0,03; 0,28]
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	351	22,36 (6,67)	0,64 (0,27)	344	21,83 (5,50)	0,59 (0,27)	0,05 [−0,42; 0,52] 0,8404	0,02 [−0,13; 0,16]
Monat 24	335	22,34 (6,68)	2,17 (0,61)	323	21,64 (5,24)	1,98 (0,61)	0,18 [−0,87; 1,24] 0,7299	0,03 [−0,13; 0,18]
Veränderung des PASAT-3-Scores seit Baseline [korrekte Antworten]								
Monat 12	351	48,01 (11,40)	0,09 (0,50)	344	48,18 (10,38)	0,19 (0,51)	−0,10 [−0,99; 0,80] 0,8311	−0,02 [−0,16; 0,13]
Monat 24	331	48,25 (11,28)	1,06 (0,54)	322	48,37 (10,08)	1,00 (0,54)	0,06 [−0,88; 1,00] 0,9023	0,01 [−0,14; 0,16]
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline [korrekt erkannte Buchstaben]								
Monat 12	348	53,55 (8,57)	−0,48 (0,48)	339	53,42 (8,16)	−0,28 (0,49)	−0,19 [−1,06; 0,67] 0,6598	−0,03 [−0,18; 0,12]
Monat 24	330	53,61 (8,44)	−0,41 (0,49)	317	53,47 (8,03)	0,08 (0,50)	−0,49 [−1,36; 0,37] 0,2654	−0,09 [−0,24; 0,07]

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS2								
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	46	6,72 (2,54)	0,64 (0,68)	48	7,28 (3,34)	1,52 (0,71)	−0,88 [−2,45; 0,68] 0,2654	−0,23 [−0,64; 0,18]
Monat 24	42	6,83 (2,62)	0,99 (0,36)	44	7,03 (2,99)	0,61 (0,39)	0,38 [−0,47; 1,23] 0,3785	0,19 [−0,23; 0,61]
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	46	23,29 (7,54)	0,85 (1,60)	48	24,66 (9,51)	1,71 (1,67)	−0,86 [−4,49; 2,78] 0,6408	−0,10 [−0,50; 0,31]
Monat 24	42	23,64 (7,72)	−0,30 (0,74)	44	23,86 (9,04)	0,04 (0,80)	−0,34 [−2,06; 1,38] 0,6938	−0,08 [−0,51; 0,34]
Veränderung des PASAT-3-Scores seit Baseline [korrekte Antworten]								
Monat 12	46	42,93 (13,97)	3,40 (1,44)	48	40,83 (12,93)	4,15 (1,52)	−0,75 [−4,01; 2,51] 0,6474	−0,09 [−0,50; 0,31]
Monat 24	42	41,43 (13,69)	1,95 (1,56)	43	41,49 (12,33)	1,33 (1,73)	0,61 [−3,01; 4,23] 0,7371	0,07 [−0,35; 0,50]
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline [korrekt erkannte Buchstaben]								
Monat 12	45	51,76 (7,06)	0,91 (1,00)	48	51,71 (7,91)	0,63 (1,02)	0,28 [−1,98; 2,54] 0,8042	0,05 [−0,36; 0,46]
Monat 24	41	51,68 (7,26)	−1,60 (1,00)	44	52,25 (7,54)	−0,32 (1,07)	−1,28 [−3,61; 1,06] 0,2794	−0,23 [−0,66; 0,19]

[1]) Anzahl der Patienten, bei denen zu Baseline und zu Monat 12 bzw. 24 ein Wert vorlag

[2]) p-Wert der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der Einzeldomänen des MSFC/LCLA seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[2]	SMD [95 %-KI]
RRMS1								
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	365	5,90 (2,17)	0,36 (0,17)	342	6,14 (2,86)	0,37 (0,18)	−0,00 [−0,27; 0,27] 0,9853	−0,00 [−0,15; 0,15]
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	365	22,55 (6,44)	−0,55 (0,32)	342	23,29 (6,59)	−0,40 (0,34)	−0,15 [−0,66; 0,37] 0,5712	−0,04 [−0,19; 0,10]
Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline [korrekte Antworten]								
Monat 12	364	48,14 (13,80)	0,59 (0,70)	342	47,92 (13,34)	−1,03 (0,72)	1,61 [0,51; 2,72] 0,0044	0,22 [0,07; 0,36]
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline [korrekt erkannte Buchstaben]								
Monat 12	364	52,91 (8,15)	−0,28 (0,44)	341	51,84 (10,15)	−0,38 (0,46)	0,10 [−0,61; 0,80] 0,7911	0,02 [−0,13; 0,17]
RRMS2								
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	43	6,72 (2,92)	−0,42 (0,49)	58	6,98 (4,13)	−0,29 (0,48)	−0,12 [−0,91; 0,66] 0,7559	−0,06 [−0,46; 0,33]
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline [Sekunden]								
Monat 12	43	23,93 (6,02)	0,69 (0,78)	58	25,58 (14,81)	0,00 (0,78)	0,69 [−0,60; 1,98] 0,2894	0,21 [−0,18; 0,61]
Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline [korrekte Antworten]								
Monat 12	43	45,40 (14,55)	1,83 (1,64)	58	43,40 (14,24)	1,10 (1,62)	0,74 [−1,94; 3,42] 0,5868	0,11 [−0,29; 0,50]
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline [korrekt erkannte Buchstaben]								
Monat 12	43	51,60 (8,33)	0,44 (1,47)	58	51,40 (8,46)	−1,54 (1,45)	1,98 [−0,42; 4,39] 0,1050	0,33 [−0,07; 0,72]

[1]) Anzahl der Patienten, bei denen zu Baseline und zu Monat 12 ein Wert vorlag

[2]) p-Wert der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Bezüglich der Einzeldomänen des MSFC/LCLA ergaben sich signifikante Unterschiede in den folgenden Analysen:

- Veränderung des **SDMT-Scores** bis **Monat 12** in Teilpopulation **RRMS1** der **Sunbeam-Studie**

  Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 verbesserte sich das Ergebnis des SDMT-Scores bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um 0,59 [0,70] korrekte Antworten; dahingegen verringerte sich bei Patienten unter IFN β-1a die Anzahl korrekter Antworten im gleichen Zeitraum um 1,03 (LS-MW [SE]: −1,03 [0,72] korrekte Antworten). Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 1,61 [0,51; 2,72] korrekten Antworten, d. h. Patienten unter Ozanimod konnten ihre kognitive Funktionsfähigkeit im Vergleich zu den Patienten im IFN-β-1a-Arm steigern. Der Unterschied war statistisch signifikant (ANCOVA: p=0,0044).

  Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch eine Verbesserung der kognitiven Funktionsfähigkeit zu Gunsten der Ozanimod-behandelten Patienten (SMD [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,36]).

Für alle übrigen Auswertungen zu den Einzeldomänen des MSFC/LCLA wurden in den beiden Studien Radiance Part B und Sunbeam keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

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

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-48). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen für den MSFC z-Score sowie für den MSFC/LCLA z-Score über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor. Ebenso

besteht bezüglich der in der IPD-Meta-Analyse ausgewerteten Einzeldomänen des MSFC (T25FW, 9HPT, LCLA) besteht keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-48: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA“

	p-Wert Cochrans Q-Test
Z-Score	
Veränderung des MSFC z-Scores	
RRMS1	0,25
RRMS2	0,64
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores	
RRMS1	0,34
RRMS2	0,97
Einzeldomänen	
Veränderung des T25FW-Scores	
RRMS1	0,78
RRMS2	0,56
Veränderung des 9HPT-Scores	
RRMS1	0,57
RRMS2	0,28
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %)	
RRMS1	0,64
RRMS2	0,34
T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)	

Hauptanalyse

Veränderung im MSFC z-Score

RRMS1

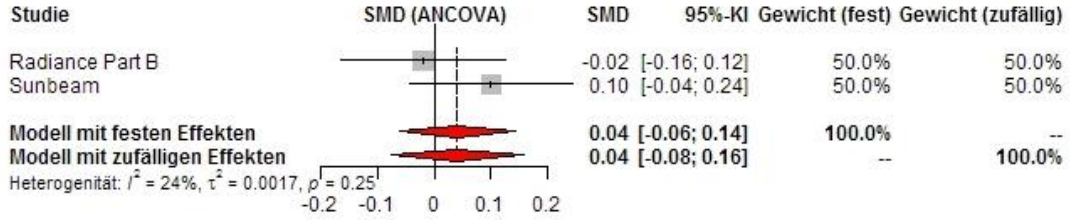

Abbildung 4-35: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSFC z-Scores** von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,04 [−0,06; 0,14], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

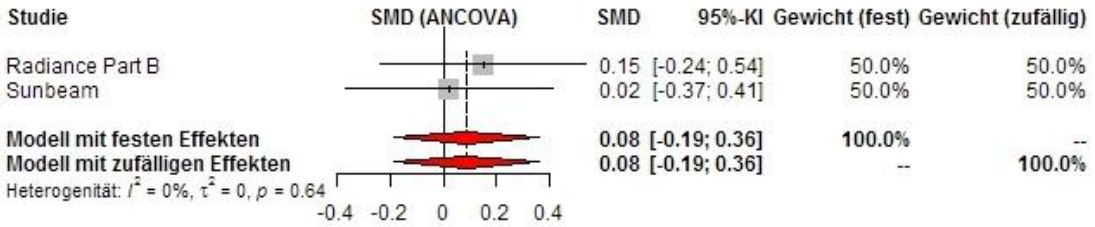

Abbildung 4-36: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSFC z-Scores** von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,08 [−0,19; 0,36], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Veränderung im MSFC/LCLA z-Score

RRMS1

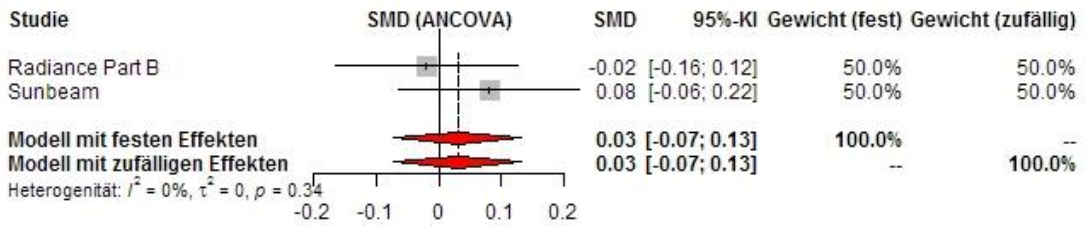

Abbildung 4-37: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC/LCLA z-Score seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSFC/LCLA z-Scores** von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,03 [−0,07; 0,13], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

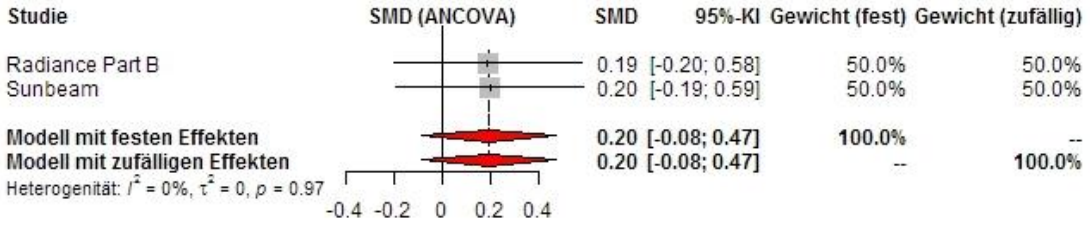

Abbildung 4-38: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSFC/LCLA z-Scores** ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,20 [−0,08; 0,47], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Veränderung in den Einzeldomänen des MSFC/LCLA

RRMS1

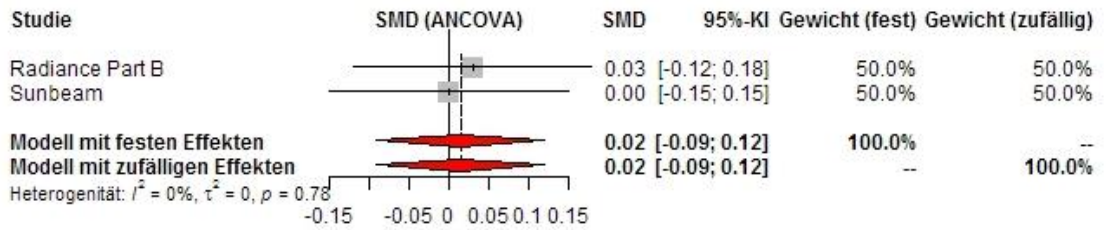

Abbildung 4-39: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **T25FW-Scores** von Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,02 [−0,09; 0,12], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

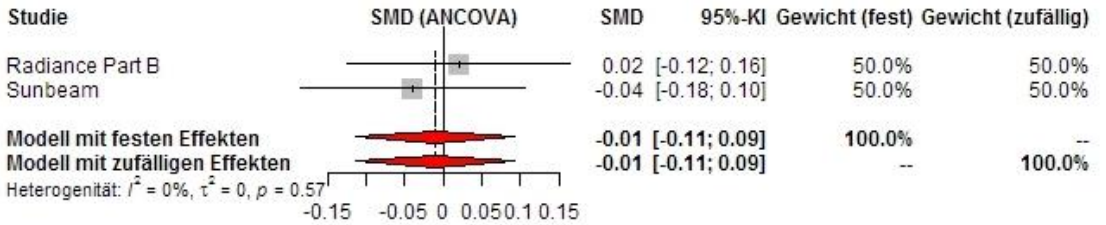

Abbildung 4-40: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **9HPT-Scores** von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von −0,01 [−0,11; 0,09], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

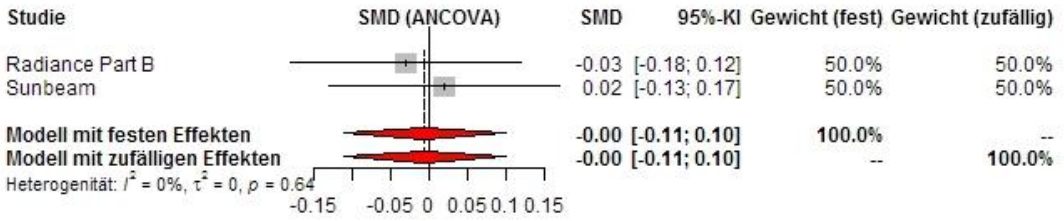

Abbildung 4-41: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **LCLA-Scores (Kontrast 100 %)** von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,00 [−0,11; 0,10], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

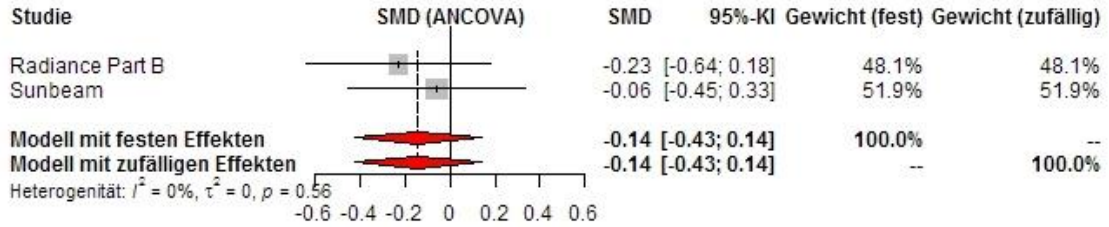

Abbildung 4-42: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **T25FW-Scores** von Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von −0,14 [−0,43; 0,14], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

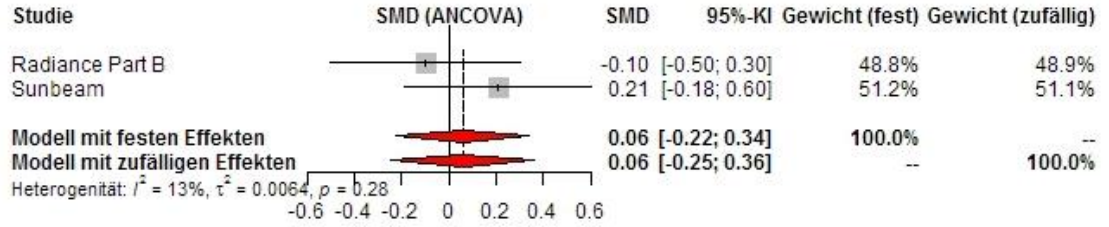

Abbildung 4-43: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **9HPT-Scores** von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,06 [−0,22; 0,34], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

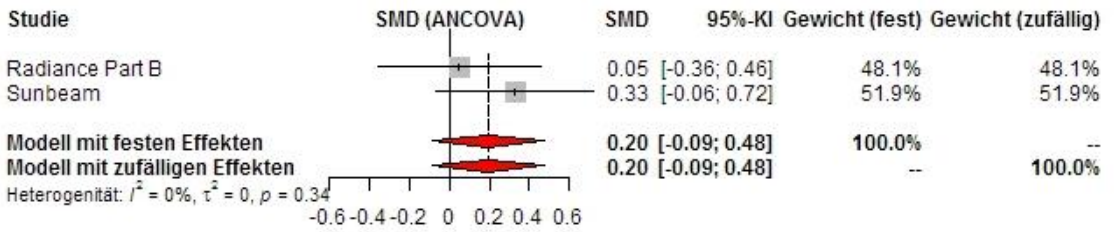

Abbildung 4-44: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **LCLA-Scores (Kontrast 100 %)** ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,20 [−0,09; 0,48], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Nebenanalysen

Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 2,5 % bzw. 1,25 %)

Der LCLA wurde in den Studien Radiance Part B und Sunbeam in den drei Kontraststufen 100 %, 2,5 % und 1,25 % durchgeführt. In die Berechnung des MSFC/LCLA z-Scores gingen die Ergebnisse des LCLA mit einem Kontrast von 100 % ein, weswegen dieses Kontraststufe auch als Hauptanalyse dargestellt wurde.

Die Ergebnisse der übrigen Kontraststufen (2,5 % und 1,25 %) sind untenstehend als Nebenanalysen aufgeführt.

<u>RRMS1</u>

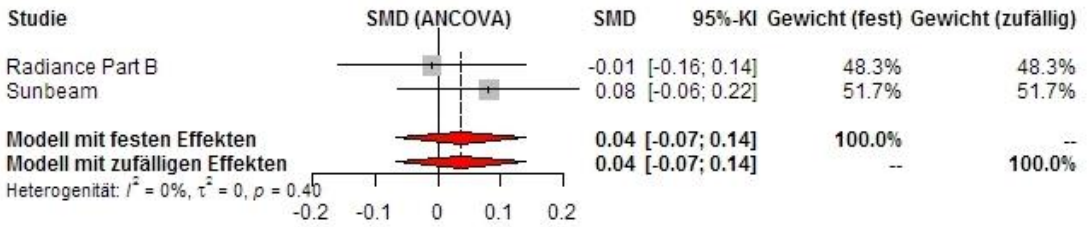

Abbildung 4-45: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 2,5 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

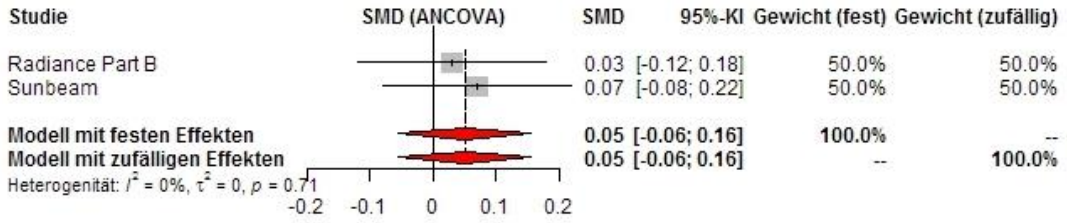

Abbildung 4-46: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 1,25 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Ähnlich wie in der Hauptanalyse mit einem Kontrast von 100 % zeigten sich auch bei der Durchführung des LCLA mit 2,5 % bzw. 1,25 % Kontrast keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der Nebenanalysen sind damit vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

RRMS2

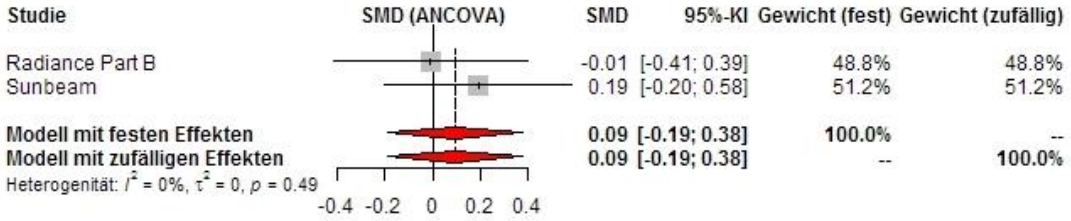

Abbildung 4-47: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 2,5 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

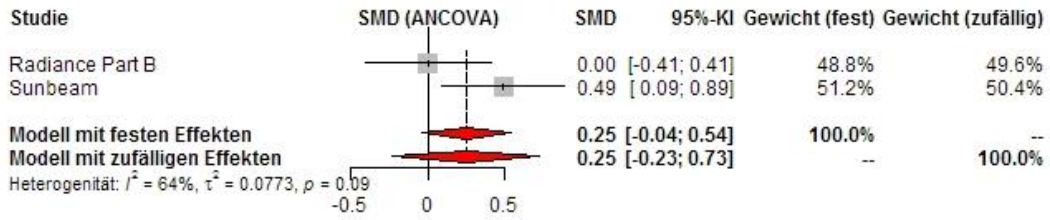

Abbildung 4-48: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 1,25 %) seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Ähnlich wie in der Hauptanalyse mit einem Kontrast von 100 % zeigten sich auch bei der Durchführung des LCLA mit 2,5 % bzw. 1,25 % Kontrast keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der Nebenanalysen sind damit vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 werden die folgenden Hauptanalysen dargestellt: • Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline nach Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 192, IPD-Meta-Analyse: S. 202) • Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline nach Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 196, IPD-Meta-Analyse: S. 203) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Werte im Studienverlauf (S. 204) • Ergebnisse der Einzeldomänen o Veränderung der MSQoL-54-Subskalen seit Baseline nach Monat 12 (S. 206) ▪ Veränderung in Körperliche Funktionsfähigkeit ▪ Veränderung in Körperliche Rollenfunktion ▪ Veränderung in Emotionale Rollenfunktion ▪ Veränderung in Schmerz ▪ Veränderung in Psychisches Wohlbefinden ▪ Veränderung in Vitalität ▪ Veränderung in Gesundheitswahrnehmung ▪ Veränderung in Soziale Funktionsfähigkeit ▪ Veränderung in Kognitive Funktionsfähigkeit ▪ Veränderung in Gesundheitliche Sorgen ▪ Veränderung in Lebensqualität gesamt ▪ Veränderung in Sexuelle Funktionsfähigkeit o Veränderung der MSQoL-54-Einzelitems seit Baseline nach Monat 12 (S. 208) ▪ Veränderung in Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion ▪ Veränderung in Veränderung der Gesundheit Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalysen*** Der MSQoL-54 ist ein multidimensionales Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS, in dem sowohl generische als auch MS-spezifische Dimensionen abgefragt werden. Insgesamt setzt sich der Fragebogen aus 54 Items zusammen, die zu 2 Summenscores, 12 Subskalen und 2 Einzelitems zusammengefasst werden.

	Das Vorgehen zur Zusammenfassung der Einzelwerte zu Summenscores und Subskalen ist in den Scoring-Anweisungen beschrieben, die zusammen mit dem Fragebogen erhältlich sind [88]. Der MSQoL-54 ist ein vornehmlich selbstberichtetes Instrument, dass durch den Patienten ohne oder mit nur wenig Unterstützung ausgefüllt werden kann. Bei Patienten mit Seh-einschränkungen oder Einschränkungen der oberen Gliedmaßen kann der MSQoL-54 aber auch in Form eines Interviews ausgefüllt werden, das durch das Studienpersonal durchgeführt wird. Das Studienpersonal sollte in diesem Fall in grundsätzlicher Interview-Führung und in der Verwendung des Instruments ausgebildet sein. ***Sensitivitätsanalysen*** Nicht zutreffend. ***Nebenanalysen*** *Werte im Studienverlauf* Entsprechend der Vorgaben des Nutzendossiers werden die Ergebnisse der MSQoL-54-Summenscores PHCS und MHCS zusätzlich im zeitlichen Verlauf dargestellt. Analysierte Zeitpunkte waren Baseline, Monat 6 und Monat 12. Die Berechnung des Therapieeffekts über den gesamten Studienzeitraum erfolgte mit Hilfe einer MMRM. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. **Imputation/Zensierung** Fehlende Werte im MSQoL-54 wurden für die Analyse mittels ANCOVA mit Hilfe eines Regressionsmodells mit gemischten Effekten ersetzt (individuelle Steigung und individueller Achsenabschnitt). Für die MMRM-Analyse wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt. IPD: Individuelle Patientendaten; MHCS: Mental Health Composite Score; MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MS: Multiple Sklerose; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PHCS: Physical Health Composite Score	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 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
Radiance Part B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sunbeam	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Insbesondere liegen die Rücklaufquoten für diesen patientenberichteten Endpunkt deutlich über der vom G-BA geforderten Quote von 70 % (siehe nächster Abschnitt). Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Rücklaufquoten

Die Fragen zum MSQoL-54-Summenscore PHCS wurden in Teilpopulation RRMS1 zum Zeitpunkt der hier dargestellten Hauptanalyse nach 12 Monaten von 92,7 % der Patienten im Ozanimod-Arm und von 92,7 % im IFN-β-1a-Arm beantwortet. In der Teilpopulation RRMS2 lag die Rücklaufquote zu den Fragen des PHCS im gleichen Zeitraum bei 93,4 % (Ozanimod) bzw. 87,1 % (IFN β-1a).

Die Fragen zum MSQoL-54-Summenscore MHCS wiederum wurden in Teilpopulation RRMS1 nach 12 Monaten von 94,7 % der Patienten im Ozanimod-Arm und von 94,2 % im IFN-β-1a-Arm beantwortet. In der Teilpopulation RRMS2 lag die Rücklaufquote zu den Fragen des MHCS im gleichen Zeitraum bei 97,8 % (Ozanimod) bzw. 91,3 % (IFN β-1a).

Damit liegen die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population für den MSQoL-54 deutlich über der Quote von 70 %, die vom G-BA üblicherweise als ausreichend für die Berücksichtigung von Lebensqualitätsfragebögen angesehen wird [2].

Eine detaillierte Auflistung der Rücklaufquoten nach Erhebungszeitpunkt und Studie ist in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-51: Berücksichtigungsanteile für die MSQoL-54-Summenscores aus Studie Radiance Part B

	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a	
Zeitpunkt	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**
RRMS1				
MSQoL-54-Summenscore PHCS				
Baseline	370	359 (97,0)	367	352 (95,9)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	370	352 (95,1)	367	345 (94,0)
Monat 6	370	354 (95,7)	367	346 (94,3)
Monat 12	370	340 (91,9)	367	337 (91,8)
Monat 18	370	333 (90,0)	367	321 (87,5)
Monat 24	370	325 (87,8)	367	314 (85,6)
MSQoL-54-Summenscore MHCS				
Baseline	370	369 (99,7)	367	360 (98,1)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	370	365 (98,6)	367	353 (96,2)
Monat 6	370	360 (97,3)	367	354 (96,5)
Monat 12	370	350 (94,6)	367	343 (93,5)
Monat 18	370	341 (92,2)	367	326 (88,8)
Monat 24	370	334 (90,3)	367	321 (87,5)
RRMS2				
MSQoL-54-Summenscore PHCS				
Baseline	47	46 (97,9)	56	55 (98,2)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	47	46 (97,9)	56	51 (91,1)
Monat 6	47	43 (91,5)	56	51 (91,1)
Monat 12	47	43 (91,5)	56	48 (85,7)
Monat 18	47	44 (93,6)	56	45 (80,4)
Monat 24	47	40 (85,1)	56	45 (80,4)
MSQoL-54-Summenscore MHCS				
Baseline	47	47 (100,0)	56	55 (98,2)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	47	47 (100,0)	56	51 (91,1)
Monat 6	47	44 (93,6)	56	52 (92,9)
Monat 12	47	46 (97,9)	56	48 (85,7)
Monat 18	47	45 (95,7)	56	45 (80,4)
Monat 24	47	42 (89,4)	56	45 (80,4)

IFN: Interferon; MHCS: Mental Health Composite Score; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Patienten der ITT-Population; PHCS: Physical Health Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Tabelle 4-52: Berücksichtigungsanteile für die MSQoL-54-Summenscores aus Studie Sunbeam

	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a	
Zeitpunkt	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**
RRMS1				
MSQoL-54-Summenscore PHCS				
Baseline	383	372 (97,1)	360	350 (97,2)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	383	368 (96,1)	360	347 (96,4)
Monat 6	383	376 (98,2)	360	350 (97,2)
Monat 12	383	358 (93,5)	360	337 (93,6)
MSQoL-54-Summenscore MHCS				
Baseline	383	379 (99,0)	360	360 (100,0)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	383	376 (98,2)	360	358 (99,4)
Monat 6	383	379 (99,0)	360	357 (99,2)
Monat 12	383	363 (94,8)	360	342 (95,0)
RRMS2				
MSQoL-54-Summenscore PHCS				
Baseline	44	41 (93,2)	60	60 (100,0)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	44	41 (93,2)	60	60 (100,0)
Monat 6	44	43 (97,7)	60	60 (100,0)
Monat 12	44	42 (95,5)	60	56 (93,3)
MSQoL-54-Summenscore MHCS				
Baseline	44	43 (97,7)	60	60 (100,0)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	44	43 (97,7)	60	60 (100,0)
Monat 6	44	44 (100,0)	60	60 (100,0)
Monat 12	44	43 (97,7)	60	58 (96,7)

IFN: Interferon; MHCS: Mental Health Composite Score; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; ITT: Intention to treat; N: Anzahl Patienten der ITT-Population; PHCS: Physical Health Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Imputation fehlender Werte

Die Imputation fehlender Werte für den MSQoL-54 wurde mit Hilfe eines Regressionsmodells mit gemischten Effekten (individuelle Steigung und individueller Achsenabschnitt) durchgeführt (vgl. Tabelle 4-66).

Zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten wurden in Teilpopulation RRMS1 auf diese Weise bei 52 Patienten (6,9 %) im Ozanimod-Arm bzw. 50 Patienten (6,9 %) im IFN-β-1a-Arm fehlende Werte für den MSQoL-54-Summenscore PHCS ersetzt. Für den MHCS wurden zum gleichen Zeitpunkt bei 39 Patienten (5,2 %) bzw. 42 Patienten (5,8 %) eine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.

In Teilpopulation RRMS2 erfolgte nach 12 Monaten wiederum bei 5 Patienten (5,5 %) unter Ozanimod bzw. 12 Patienten (10,3 %) unter IFN β-1a eine Ersetzung fehlender Werte für den PHCS. Für den MHCS erfolgte eine Ersetzung fehlender Werte zum gleichen Zeitpunkt bei 2 Patienten (2,2 %) bzw. bei 10 Patienten (8,6 %).

Insgesamt mussten fehlende Werte in den beiden Studien nur bei einem geringen Anteil der Patienten ersetzt werden. Das niedrige Verzerrungspotential der nachfolgenden Analysen kann daher gewährleitet werden.

Tabelle 4-53: Anteil Patienten mit imputierten Werten für den MSQoL-54 nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ozanimod		**IFN β-1a**	
	N[1]	**Patienten mit Imputation n (%)**	**N[1]**	**Patienten mit Imputation n (%)**
RRMS1				
MSQoL-54-Summenscore PHCS				
Radiance Part B	370	30 (8,1)	367	30 (8,2)
Sunbeam	380	22 (5,8)	357	20 (5,6)
Gesamt	**750**	**52 (6,9)**	**724**	**50 (6,9)**
MSQoL-54-Summenscore MHCS				
Radiance Part B	370	20 (5,4)	367	24 (6,5)
Sunbeam	382	19 (5,0)	360	18 (5,0)
Gesamt	**752**	**39 (5,2)**	**727**	**42 (5,8)**
RRMS2				
MSQoL-54-Summenscore PHCS				
Radiance Part B	47	4 (8,5)	56	8 (14,3)
Sunbeam	43	1 (2,3)	60	4 (6,7)
Gesamt	**90**	**5 (5,6)**	**116**	**12 (10,3)**
MSQoL-54-Summenscore MHCS				
Radiance Part B	47	1 (2,1)	56	8 (14,3)
Sunbeam	44	1 (2,3)	60	2 (3,3)
Gesamt	**91**	**2 (2,2)**	**116**	**10 (8,6)**

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war

Lagen weder Baseline-Werte noch Werte im Studienverlauf vor, konnte eine Ersetzung fehlender Werte nicht vorgenommen werden.

IFN: Interferon; MHCS: Mental Health Composite Score; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PHCS: Physical Health Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-54: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54“

	Radiance Part B		**Sunbeam**		**IPD-Meta-Analyse**
	Monat 12	**Monat 24**	**Monat 12**	**EOT**	**Monat 12**
RRMS1					
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline	+ (Tabelle 4-55)	=	=	/	**+ (Abbildung 4-57)**
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline	=	+ (Tabelle 4-55)	=	/	+
RRMS2					
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline	=	=	=	/	=
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline	+ (Tabelle 4-57)	+ (Tabelle 4-57)	=	/	=

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod

− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a

= Kein statistisch signifikanter Unterschied

/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; MHCS: Mental Health Composite Score; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PHCS: Physical Health Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS

Radiance Part B

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	LS-MWD [95% KI][2] p-Wert[3]	SMD [95% KI]
RRMS1								
Monat 12	370	69,20 (17,98)	−0,57 (0,91)	367	71,95 (16,41)	−2,39 (0,89)	1,82 [0,21; 3,43] 0,0266	0,16 [0,02; 0,31]
Monat 24	370	69,20 (17,98)	−1,79 (0,98)	367	71,95 (16,41)	−2,66 (0,96)	0,87 [−0,88; 2,61] 0,3291	0,07 [−0,07; 0,22]
RRMS2								
Monat 12	47	67,44 (20,13)	−0,99 (1,75)	56	66,82 (18,67)	−2,74 (1,68)	1,75 [−2,06; 5,56] 0,3637	0,18 [−0,21; 0,57]
Monat 24	47	67,44 (20,13)	−0,18 (2,02)	56	66,82 (18,67)	−4,83 (1,93)	4,65 [0,25; 9,04] 0,0384	0,41 [0,02; 0,80]

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war

[2]) Einheit: Punkte

[3]) p-Wert der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,57 [0,91] Punkte; Patienten im IFN-β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um −2,39 [0,89] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 1,82 [0,21; 3,43] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (ANCOVA: p = 0,0266).

Ein klinisch relevanter Effekt lässt sich anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,16 [0,02; 0,31]).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −1,79 [0,98] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −2,66 [0,96] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,87 [−0,88; 2,61] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,3291).

Die folgende Abbildung 4-49 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Radiance Part B.

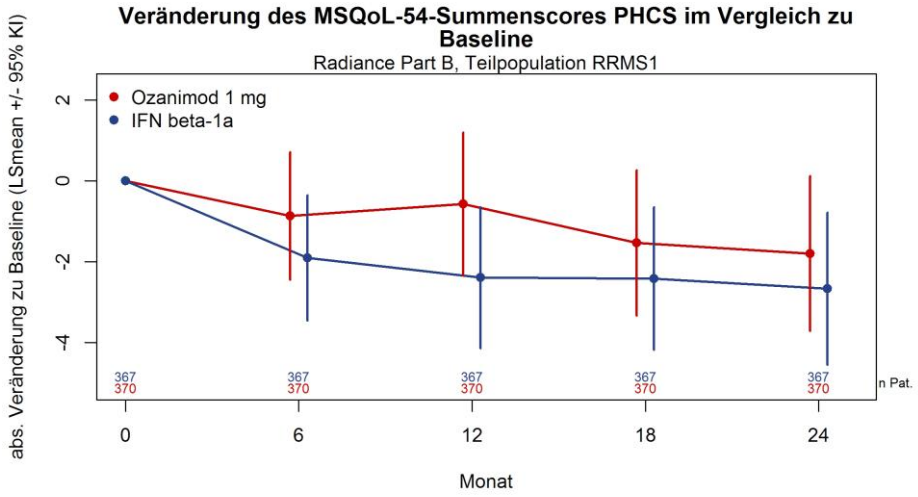

Abbildung 4-49: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,99 [1,75] Punkte; Patienten im IFN-β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um −2,74 [1,68] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 1,75 [−2,06; 5,56] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,3637).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,18 [2,02] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −4,83 [1,93] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 4,65 [0,25; 9,04] Punkten, der Unterschied war statistisch signifikant (ANCOVA: p = 0,0384).

Ein klinisch relevanter Effekt lässt sich anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,41 [0,02; 0,80]).

Die folgende Abbildung 4-50 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Radiance Part B.

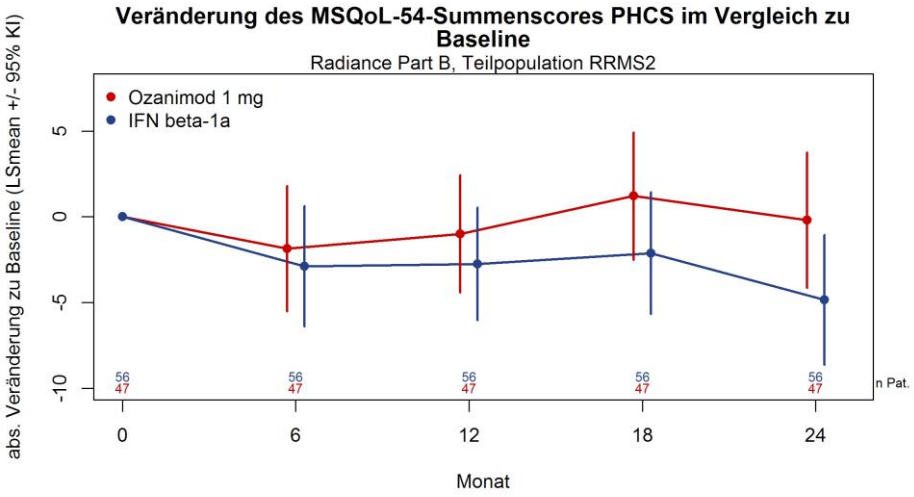

Abbildung 4-50: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2

Sunbeam

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	LS-MWD [95% KI][2] p-Wert[3]	SMD [95% KI]
RRMS1								
Monat 12	380	68,59 (18,47)	−0,05 (1,05)	357	70,11 (18,59)	−1,64 (1,08)	1,59 [−0,10; 3,28] 0,0658	0,14 [−0,01; 0,28]

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	LS-MWD [95% KI][2] p-Wert[3]	SMD [95% KI]
RRMS2								
Monat 12	43	66,64 (17,83)	1,60 (2,94)	60	65,69 (19,65)	0,65 (2,87)	0,95 [−3,78; 5,68] 0,6911	0,08 [−0,31; 0,47]

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war
[2]) Einheit: Punkte
[3]) p-Wert der ANCOVA
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,05 [1,05] Punkte; Patienten im IFN-β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um −1,64 [1,08] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 1,59 [−0,10; 3,28] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,0658).

Die folgende Abbildung 4-51 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Sunbeam.

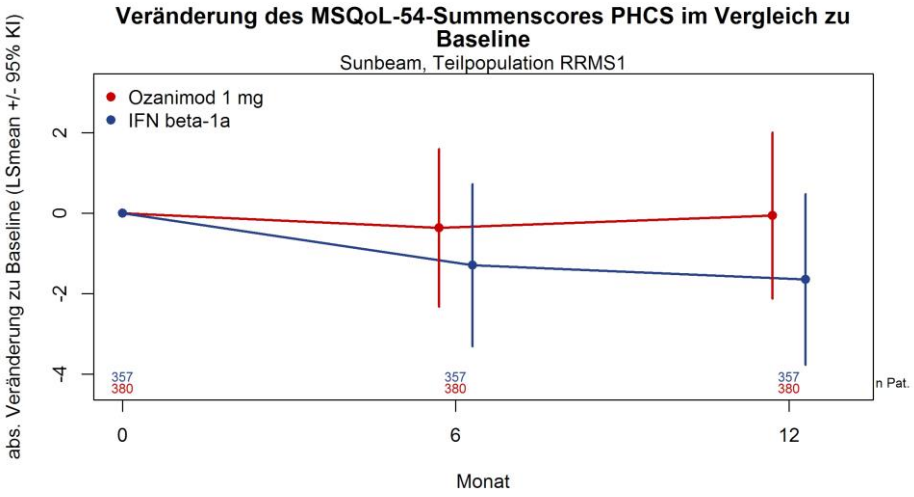

Abbildung 4-51: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um 1,60 [2,94] Punkte; Patienten im IFN-β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um 0,65 [2,87] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 0,95 [−3,78; 5,68] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,6911).

Die folgende Abbildung 4-52 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Sunbeam.

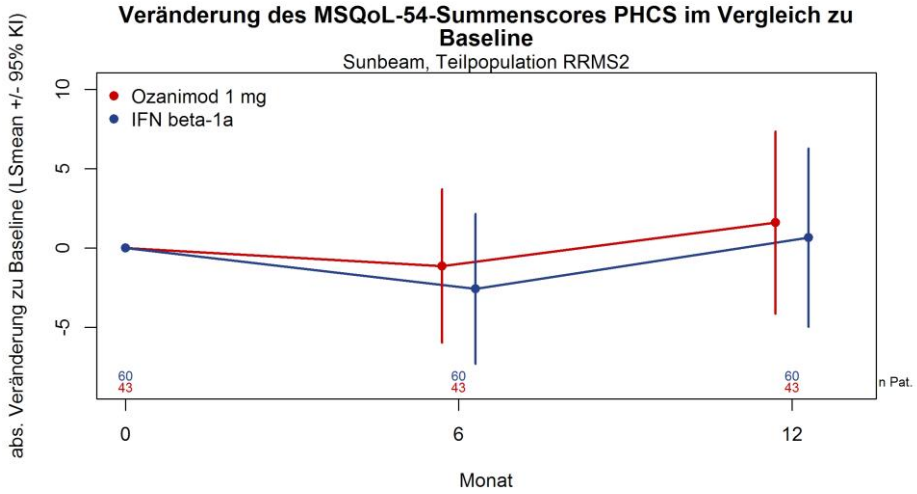

Abbildung 4-52: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2

Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS

Radiance Part B

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	LS-MWD [95% KI][2] p-Wert[3]	SMD [95% KI]
RRMS1								
Monat 12	370	73,00 (17,68)	−1,76 (1,11)	367	73,38 (17,58)	−2,39 (1,11)	0,64 [−1,37; 2,65] 0,5346	0,05 [−0,10; 0,19]
Monat 24	370	73,00 (17,68)	−3,35 (1,17)	367	73,38 (17,58)	−2,87 (1,17)	−0,48 [−2,61; 1,65] 0,6569	−0,03 [−0,18; 0,11]

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	N[1]	MW (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	LS-MWD [95% KI][2] p-Wert[3]	SMD [95% KI]
RRMS2								
Monat 12	47	73,52 (18,91)	−0,52 (2,23)	56	69,13 (17,12)	−5,86 (2,18)	5,34 [0,36; 10,32] 0,036	0,42 [0,03; 0,81]
Monat 24	47	73,52 (18,91)	0,75 (2,46)	56	69,13 (17,12)	−7,20 (2,40)	7,95 [2,46; 13,45] 0,005	0,56 [0,17; 0,96]

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war

[2]) Einheit: Punkte

[3]) p-Wert der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −1,76 [1,11] Punkte; Patienten im IFN-β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um −2,39 [1,11] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 0,64 [−1,37; 2,65] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,5346).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −3,35 [1,17] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −2,87 [1,17] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von −0,48 [−2,61; 1,65] Punkten, der Unterschied war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,6569).

Die folgende Abbildung 4-53 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Radiance Part B.

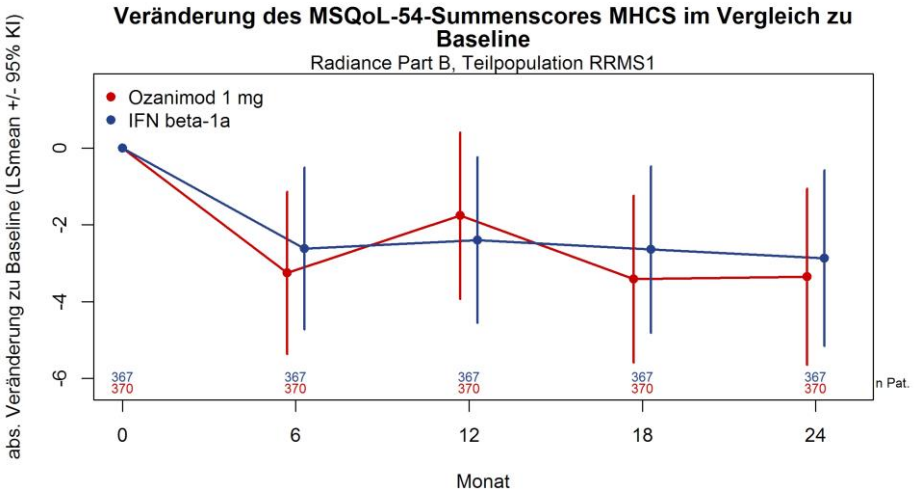

Abbildung 4-53: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Radiance Part B das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −0,52 [2,23] Punkte; Patienten im IFN-β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um −5,86 [2,18] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 5,34 [0,36; 10,32] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (ANCOVA: p = 0,036).

Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,42 [0,03; 0,81]).

Bis **Monat 24** veränderte sich das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** in der gleichen Studie bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um 0,75 [2,46] Punkte; Patienten unter IFN β-1a veränderten sich im gleichen Zeitraum um −7,20 [2,40] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ozanimod – IFN β-1a) von 7,95 [2,46; 13,45] Punkten, der Unterschied war statistisch signifikant (ANOCVA: p = 0,005).

Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an (SMD [95 %-KI]: 0,56 [0,17; 0,96]).

Die folgende Abbildung 4-54 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Radiance Part B.

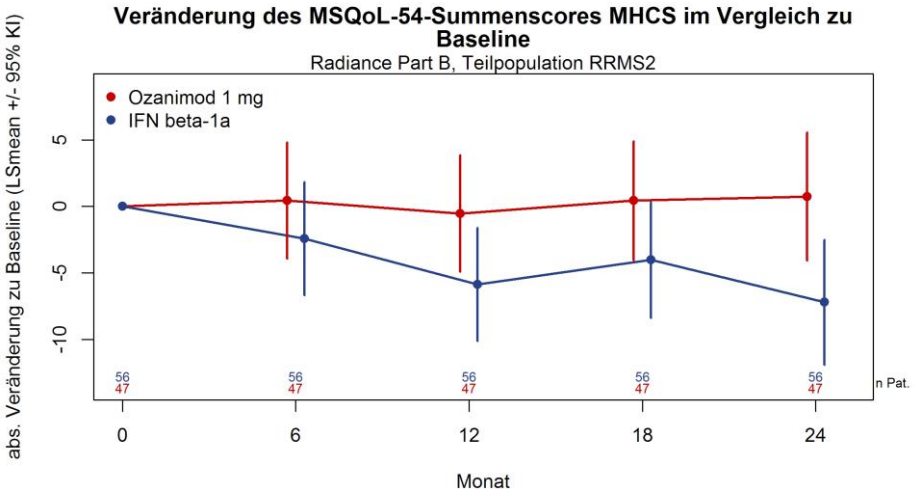

Abbildung 4-54: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2

Sunbeam

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg			IFN β-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a	
	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	N[1]	MS (SD) zu Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt[2]	LS-MWD [95% KI][2] p-Wert[3]	SMD [95% KI]
RRMS1								
Monat 12	382	71,19 (19,14)	−1,10 (1,31)	360	71,68 (18,64)	−1,58 (1,35)	0,47 [−1,65; 2,59] 0,6621	0,03 [−0,11; 0,18]
RRMS2								
Monat 12	44	70,97 (17,68)	−1,36 (3,03)	60	69,20 (21,02)	−0,45 (2,96)	−0,91 [−5,80; 3,98] 0,7133	−0,07 [−0,46; 0,32]

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war
[2]) Einheit: Punkte
[3]) p-Wert der ANCOVA
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g

RRMS1

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** bei Patienten im Ozanimod-

Arm im Mittel [SE] um −1,10 [1,31] Punkte; Patienten im IFN-β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um −1,58 [1,35] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 0,47 [−1,65; 2,59] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,6621).

Die folgende Abbildung 4-55 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Sunbeam.

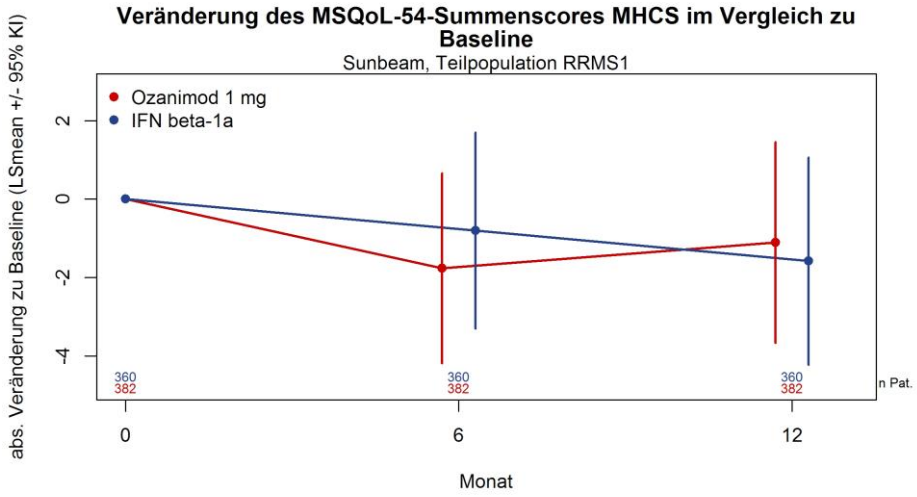

Abbildung 4-55: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1

RRMS2

Im Zeitraum von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** veränderte sich in der Studie Sunbeam das Ergebnis des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** bei Patienten im Ozanimod-Arm im Mittel [SE] um −1,36 [3,03] Punkte; Patienten unter IFN β-1a-Arm veränderten sich im gleichen Zeitraum um −0,45 [2,96] Punkte. Dies entspricht einer LS-MWD [95 %-KI] zwischen den beiden Behandlungsgruppen von −0,91 [−5,80; 3,98] Punkten, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (ANCOVA: p = 0,7133).

Die folgende Abbildung 4-56 zeigt den Verlauf der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** über den gesamten Studienzeitraum von Sunbeam.

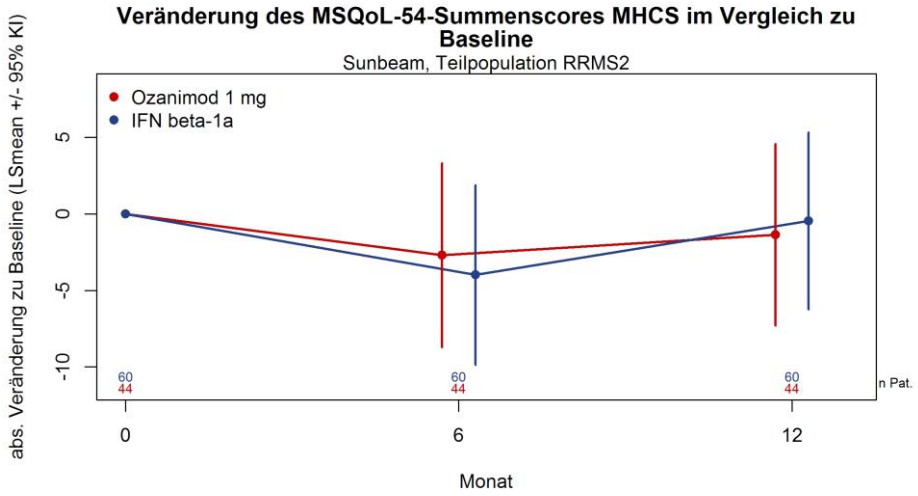

Abbildung 4-56: Verlaufskurven für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-59). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-59: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS	
RRMS1	0,85
RRMS2	0,72
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS	
RRMS1	0,85
RRMS2	0,08
MHCS: Mental Health Composite Score; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PHCS: Physical Health Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)	

Hauptanalyse

Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS

RRMS1

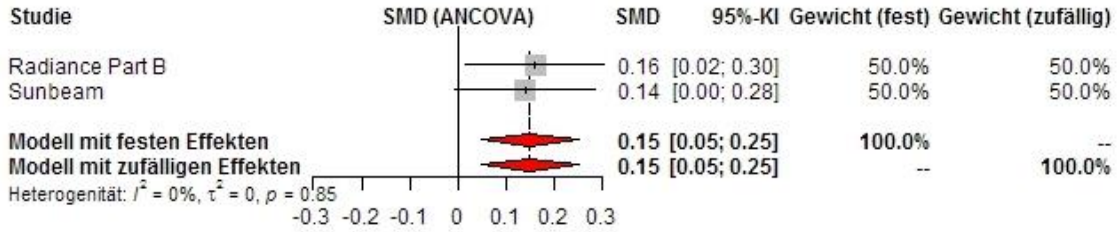

Abbildung 4-57: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,15 [0,05; 0,25], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Ein klinisch relevanter Effekt lässt sich anhand der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an.

Der PHCS erfasst als Summenscore die körperlichen Aspekte der krankheitsspezifischen Lebensqualität von MS-Patienten. Eine positive SMD im Vergleich der Veränderungen dieses Summenscores seit Baseline bedeutet, dass Patienten unter Ozanimod im Mittel von geringeren körperlichen Einschränkungen bezüglich ihrer Lebensqualität berichteten als Patienten unter IFN β-1a.

RRMS2

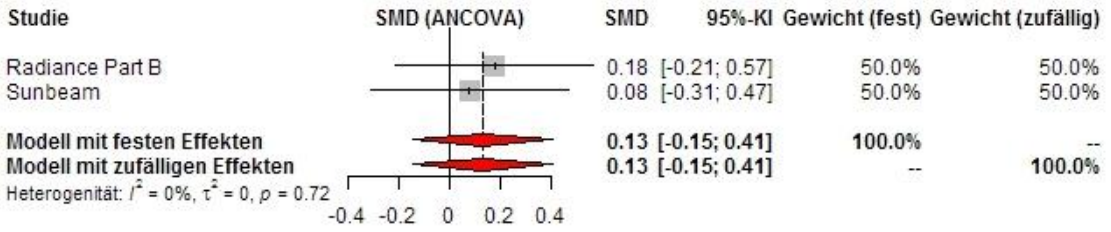

Abbildung 4-58: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores PHCS** von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,13 [−0,15; 0,41], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS

RRMS1

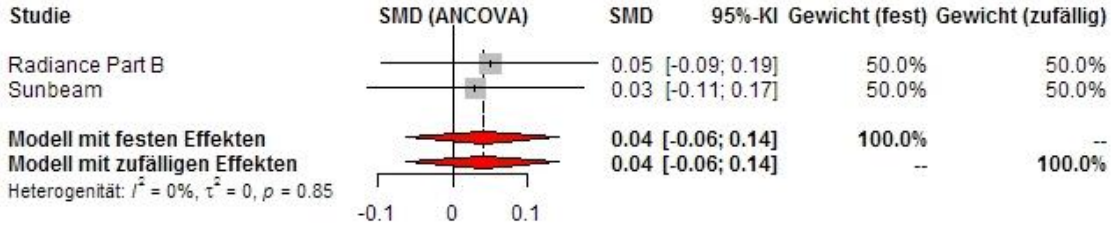

Abbildung 4-59: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 –12 Monate

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,04 [−0,06; 0,14], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

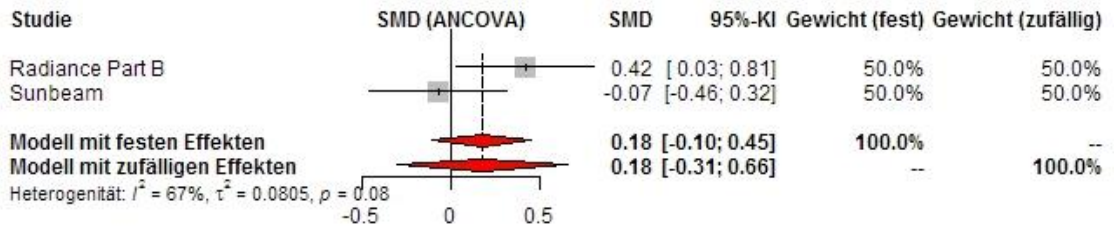

Abbildung 4-60: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monat

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **MSQoL-54-Summenscores MHCS** von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,18 [−0,10; 0,45], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Nebenanalysen

Werte im Studienverlauf

Beim MSQoL-54 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, der anhand von Skalen erhoben wurde. Zusätzlich zur Hauptanalyse der MSQoL-54-Summenscores PHCS und MHCS anhand eines ANCOVA-Modells, wurde entsprechend der Vorgaben des G-BA daher eine Schätzung des Therapieeffekts mit Hilfe eines MMRM vorgenommen, dass die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt.

In den Studien Radiance Part B und Sunbeam wurde der MSQoL-54 zu Baseline, zu Monat 6 und zu Monat 12 sowie in Radiance Part B zusätzlich zu Monat 18 und zu Monat 24 erhoben. Damit stehen für die Betrachtung der Werte im Studienverlauf in der Meta-Analyse die Zeitpunkte Baseline, Monat 6 und Monat 12 zur Verfügung. Eine grafische Darstellung des Verlaufs der Veränderung der MSQoL-54-Summenscores über den gesamten Studienzeitraum der Einzelstudien findet sich in Abbildung 4-49, Abbildung 4-50, Abbildung 4-51 und Abbildung 4-52 (PHCS) bzw. Abbildung 4-53, Abbildung 4-54, Abbildung 4-55 und Abbildung 4-56 (MHCS).

Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS

RRMS1

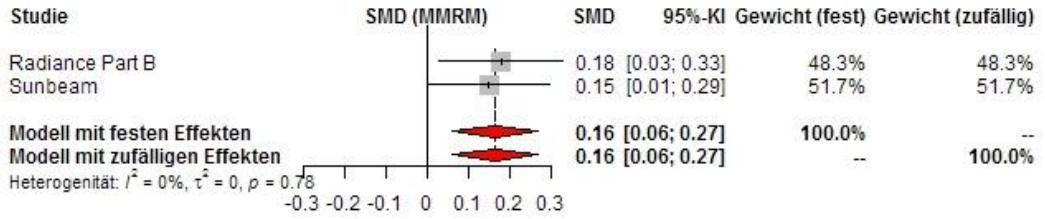

Abbildung 4-61: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate

Das Ergebnis der MMRM-Analysen zur Veränderung der MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline ist vollständig konsistent zur Hauptanalyse mit Hilfe des ANCOVA-Modells.

RRMS2

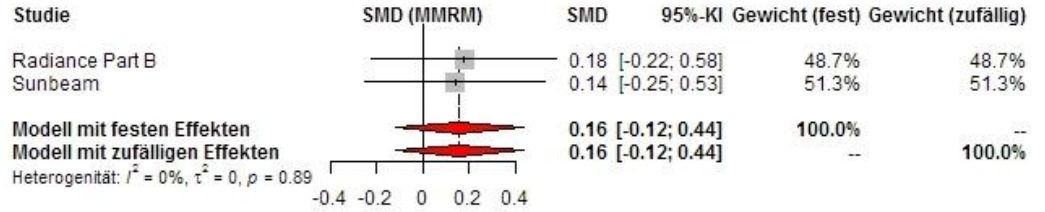

Abbildung 4-62: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate

Das Ergebnis der MMRM-Analysen zur Veränderung der MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline ist vollständig konsistent zur Hauptanalyse mit Hilfe des ANCOVA-Modells.

Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS

RRMS1

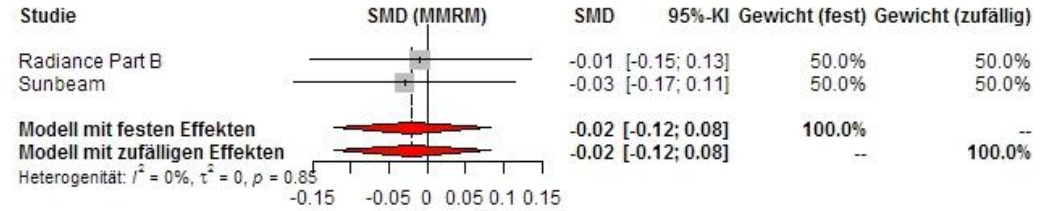

Abbildung 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate

Das Ergebnis der MMRM-Analysen zur Veränderung der MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline ist vollständig konsistent zur Hauptanalyse mit Hilfe des ANCOVA-Modells.

RRMS2

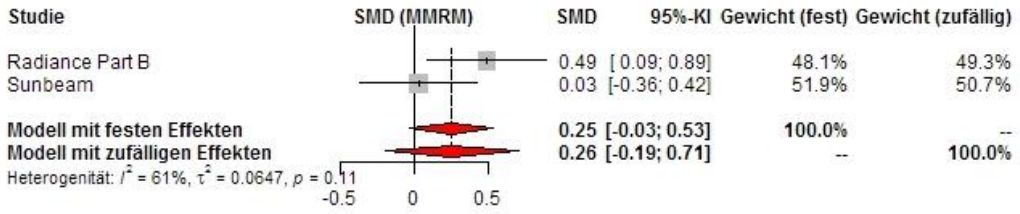

Abbildung 4-64: Ergebnisse für die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate

Das Ergebnis der MMRM-Analyse zur Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS bzw. MHCS seit Baseline ist vollständig konsistent zur Hauptanalyse mit Hilfe des ANCOVA-Modells.

Ergebnisse der MSQoL-54-Subskalen

Die folgende Tabelle zeigen die Ergebnisse zur Veränderung der MSQoL-54-Subskalen von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung der MSQoL-54-Subskalen seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Effektschätzer		**Heterogenität**		
	Modell mit festen Effekten SMD [95 %-KI]	**Modell mit zufälligen Effekten SMD [95 %-KI]**	**I^2 (%)**	**tau²**	**p-Wert**
RRMS 1					
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit seit Baseline	0,10 [−0,01; 0,20]	0,10 [−0,01; 0,20]	0	0,0000	0,50
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Körperliche Rollenfunktion seit Baseline	0,06 [−0,04; 0,17]	0,06 [−0,04; 0,17]	0	0,0000	0,92
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Emotionale Rollenfunktion seit Baseline	0,01 [−0,09; 0,12]	0,01 [−0,09; 0,12]	0	0,0000	0,77
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Schmerz seit Baseline	0,08 [−0,02; 0,18]	0,08 [−0,02; 0,18]	0	0,0000	0,70
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Psychisches Wohlbefinden seit Baseline	0,04 [−0,07; 0,14]	0,04 [−0,07; 0,14]	0	0,0000	0,77
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Vitalität seit Baseline	0,07 [−0,03; 0,17]	0,07 [−0,03; 0,17]	0	0,0000	0,44
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Gesundheitswahrnehmung seit Baseline	0,08 [−0,02; 0,18]	0,08 [−0,02; 0,18]	0	0,0000	0,85
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Soziale Funktionsfähigkeit seit Baseline	0,10 [0,00; 0,20]	0,10 [0,00; 0,20]	0	0,0000	0,56
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Kognitive Funktionsfähigkeit seit Baseline	0,00 [−0,11; 0,10]	0,00 [−0,11; 0,10]	0	0,0000	0,77
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Gesundheitliche Sorgen seit Baseline	0,08 [−0,02; 0,18]	0,08 [−0,02; 0,18]	0	0,0000	0,70

	Effektschätzer		Heterogenität		
	Modell mit festen Effekten SMD [95 %-KI]	**Modell mit zufälligen Effekten SMD [95 %-KI]**	**I^2 (%)**	**tau^2**	**p-Wert**
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Lebensqualität seit Baseline	0,06 [−0,04; 0,16]	0,06 [−0,04; 0,16]	0	0,0000	1,00
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Sexuelle Funktionsfähigkeit seit Baseline	0,06 [−0,05; 0,16]	0,06 [−0,05; 0,16]	0	0,0000	0,77
RRMS 2					
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit seit Baseline	−0,07 [−0,35; 0,20]	−0,07 [−0,42; 0,27]	35	0,0217	0,21
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Körperliche Rollenfunktion seit Baseline	0,18 [−0,09; 0,45]	0,18 [−0,09; 0,45]	0	0,0000	0,67
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Emotionale Rollenfunktion seit Baseline	0,17 [−0,11; 0,45]	0,17 [−0,58; 0,93]	86	0,2563	0,01
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Schmerz seit Baseline	0,02 [−0,25; 0,29]	0,02 [−0,25; 0,29]	0	0,0000	0,89
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Psychisches Wohlbefinden seit Baseline	0,30 [0,02; 0,58]	0,30 [0,02; 0,58]	0	0,0000	0,48
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Vitalität seit Baseline	0,23 [−0,04; 0,51]	0,23 [−0,07; 0,54]	18	0,0085	0,27
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Gesundheitswahrnehmung seit Baseline	−0,01 [−0,29; 0,27]	−0,01 [−0,29; 0,27]	0	0,0000	0,36
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Soziale Funktionsfähigkeit seit Baseline	0,10 [−0,18; 0,37]	0,10 [−0,18; 0,37]	0	0,0000	0,64
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Kognitive Funktionsfähigkeit seit Baseline	−0,17 [−0,45; 0,11]	−0,17 [−0,45; 0,11]	0	0,0000	0,67
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Gesundheitliche Sorgen seit Baseline	0,08 [−0,19; 0,35]	0,08 [−0,19; 0,35]	0	0,0000	0,89
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Lebensqualität seit Baseline	0,01 [−0,26; 0,28]	0,01 [−0,26; 0,28]	0	0,0000	0,83
Veränderung der MSQoL-54-Subskala Sexuelle Funktionsfähigkeit seit Baseline	0,26 [−0,02; 0,53]	0,26 [−0,02; 0,53]	0	0,0000	0,50

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede in einer Subskala sind hellgrau hinterlegt.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz

RRMS1

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich bezogen auf die Veränderung von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 in keiner der Subskalen des MSQoL-54.

RRMS2

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a fanden sich in der folgenden Subskala des MSQoL-54:

- Psychisches Wohlbefinden

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung der MSQoL-54-Subskala Psychisches Wohlbefinden von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,30 [0,02; 0,58], der Unterschied ist statistisch signifikant. Anhand der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an.

In den übrigen Subskalen des MSQoL-54 zeigten sich bezogen auf die Veränderung von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse der MSQoL-54-Einzelitems

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zur Veränderung der MSQoL-54-Einzelitems von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Veränderung der MSQoL-54-Einzelitems seit Baseline (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Effektschätzer		Heterogenität		
	Modell mit festen Effekten RR [95 %-KI]	**Modell mit zufälligen Effekten RR [95 %-KI]**	**I^2 (%)**	**tau^2**	**p-Wert**
RRMS 1					
Veränderung des MSQoL-54-Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion	0,10 [−0,01; 0,20]	0,10 [−0,01; 0,20]	0	0,0000	0,63
Veränderung des MSQoL-54-Einzelitems Veränderung der Gesundheit	0,16 [0,06; 0,27]	0,16 [0,02; 0,31]	51	0,0058	0,15
RRMS 2					
Veränderung des MSQoL-54-Einzelitems Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion	0,23 [−0,04; 0,51]	0,23 [−0,04; 0,51]	0	0,0000	0,80
Veränderung des MSQoL-54-Einzelitems Veränderung der Gesundheit	0,26 [−0,02; 0,54]	0,26 [−0,02; 0,54]	0	0,0000	0,94

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede in einem Einzelitem sind hellgrau hinterlegt.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a fanden sich im folgenden Einzelitem des MSQoL-54:

- Veränderung der Gesundheit

  Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des MSQoL-54-Einzelitems Veränderung der Gesundheit von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,16 [0,06; 0,27], der Unterschied ist statistisch signifikant. Anhand der Ergebnisse der IPD-Meta-

Analyse lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an.

Im MSQoL-54-Einzelitem Zufriedenheit mit der sexuellen Funktion zeigte sich hingegen bezogen auf die Veränderung von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

RRMS2

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich bezogen auf die Veränderung von der Baseline-Untersuchung bis Monat 12 in keiner der Einzelitems des MSQoL-54.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 werden die folgenden Hauptanalysen dargestellt: • Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 217, IPD-Meta-Analyse: S. 222) • Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 219, IPD-Meta-Analyse: S. 223) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Veränderung der SF-36-Summenscores seit Baseline (ANCOVA) o Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline nach Monat 12 (S. 224) o Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline nach Monat 12 (S. 225) • Werte im Studienverlauf (S. 226) Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalysen*** Der SF-36 wurde in den Studien Radiance Part B und Sunbeam nicht als eigenständiges Instrument erhoben. Da die ersten 36 Items des MSQoL-54 in Bezug auf Fragen und Antwortmöglichkeiten mit der ersten Version v1 des SF-36 (SF-36v1) übereinstimmen, ist eine Aussage zur generischen Lebensqualität mittels des SF-36 anhand der erhobenen Daten dennoch möglich. Hierzu wurden die ersten 36 Fragen des MSQoL-54 extrahiert und mittels der Scoring-Anweisungen zum SF-36v1 post hoc zu den Summenscores MCS und PCS zusammengefasst. Die Berechnung normbasierter Scores, die der Bestimmung von MCS und PCS vorausgeht, erfolgte wie untenstehend beschrieben und auf Grundlage von Daten aus der US-Population von 1994 (Quelle: Manual des SF-36v1, Angaben reproduziert nach Grassi et al. 2010 [89]: • Körperliche Funktionsfähigkeit Z = (Körperliche Funktionsfähigkeit – 84,52404) ÷ 22,89490 • Körperliche Rollenfunktion Z = (Körperliche Rollenfunktion – 81,19907) ÷ 33,79729 • Körperlicher Schmerz Z = (Körperlicher Schmerz − 75,49196) ÷ 23,55879 • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Z = (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung − 72,21316) ÷ 20,16964 • Vitalität Z = (Vitalität − 61,05453) ÷ 20,86942 • Soziale Funktionsfähigkeit Z = (Soziale Funktionsfähigkeit − 83,59753) ÷ 22,37642 • Emotionale Rollenfunktionen Z = (Emotionale Rollenfunktion − 81,29467) ÷ 33,02717 • Psychisches Wohlbefinden Z = (Psychisches Wohlbefinden − 74,84212) ÷ 18,01189 ***Sensitivitätsanalysen***

	Nicht zutreffend. ***Nebenanalysen*** *Veränderung der SF-36-Summenscores seit Baseline* Zusätzlich zur Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung der Summenscores PCS und MCS um ≥5 Punkte wurden die Ergebnisse des SF-36 als absolute Veränderung seit Baseline mit Hilfe eines ANCOVA-Modells berechnet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der meta-analytisch zusammengefassten SMD nach Hedges'g. *Werte im Studienverlauf* Entsprechend der Vorgaben des Nutzendossiers werden die Ergebnisse der SF-36-Summenscores PCS und MCS zusätzlich im zeitlichen Verlauf dargestellt. Analysierte Zeitpunkte waren Baseline, Monat 6 und Monat 12, die Berechnung des Therapieeffekts über den gesamten Studienzeitraum erfolgte mit Hilfe einer MMRM. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. **Imputation/Zensierung** Die Imputation fehlender Werte für die ANCOVA erfolgte bereits für die Auswertung des MSQoL-54 und ist dort beschrieben (vgl. Tabelle 4-49). Für die MMRM-Analyse wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt. IPD: Individuelle Patientendaten; MCS: Mental Composite Score; MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PCS: Physical Composite Score; SF-36: Short Form 36	

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 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
Radiance Part B	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
Sunbeam	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Insbesondere liegen die Rücklaufquoten für diesen patientenberichteten Endpunkt deutlich über der vom G-BA geforderten Quote von 70 % (siehe nächster Abschnitt).

Die Erhebung der Items des SF-36 im Rahmen des MSQoL-54 war prospektiv geplant; nicht hingegen die separate Auswertung. Planung und Durchführung der Analysen des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Ozanimod und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkt ermöglichen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Rücklaufquoten

Die Items des SF-36 wurde in den Studien Radiance Part B und Sunbeam als Teil des MSQoL-54 erhoben.

Die Fragen zum SF-36-Summenscore PCS wurden in Teilpopulation RRMS1 zum Zeitpunkt der hier dargestellten Hauptanalyse nach 12 Monaten von 94,6 % der Patienten im Ozanimod-Arm und von 94,1 % im IFN-β-1a-Arm beantwortet. In der Teilpopulation RRMS2 lag die Rücklaufquote zu den Fragen des PCS im gleichen Zeitraum bei 97,8 % (Ozanimod) bzw. 91,4 % (IFN β-1a).

Die Fragen zum SF-36-Summenscore MCS wiederum wurden in Teilpopulation RRMS1 nach 12 Monaten von 94,6 % der Patienten im Ozanimod-Arm und von 94,1 % im IFN-β-1a-Arm beantwortet. In der Teilpopulation RRMS2 lag die Rücklaufquote zu den Fragen des MCS im gleichen Zeitraum bei 97,8 % (Ozanimod) bzw. 91,4 % (IFN β-1a).

Damit liegen die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population für den SF-36 deutlich über der Quote von 70 %, die vom G-BA üblicherweise als ausreichend für die Berücksichtigung von Lebensqualitätsfragebögen angesehen wird [2].

Eine detaillierte Auflistung der Rücklaufquoten nach Erhebungszeitpunkt und Studie ist in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-64: Berücksichtigungsanteile für die SF-36-Summenscores aus Studie Radiance Part B

	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a	
Zeitpunkt	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**
RRMS1				
SF-36-Summenscore PCS				
Baseline	370	368 (99,5)	367	361 (98,4)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	370	364 (98,4)	367	354 (96,5)
Monat 6	370	361 (97,6)	367	356 (97,0)
Monat 12	370	350 (94,6)	367	343 (93,5)
Monat 18	370	341 (92,2)	367	326 (88,8)
Monat 24	370	334 (90,3)	367	322 (87,7)
SF-36-Summenscore MCS				
Baseline	370	368 (99,5)	367	361 (98,4)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	370	364 (98,4)	367	354 (96,5)
Monat 6	370	361 (97,6)	367	356 (97,0)
Monat 12	370	350 (94,6)	367	343 (93,5)
Monat 18	370	341 (92,2)	367	326 (88,8)
Monat 24	370	334 (90,3)	367	322 (87,7)
RRMS2				
SF-36-Summenscore PCS				
Baseline	47	47 (100,0)	56	55 (98,2)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	47	47 (100,0)	56	51 (91,1)
Monat 6	47	44 (93,6)	56	52 (92,9)
Monat 12	47	46 (97,9)	56	48 (85,7)
Monat 18	47	45 (95,7)	56	45 (80,4)
Monat 24	47	42 (89,4)	56	45 (80,4)
SF-36-Summenscore MCS				
Baseline	47	47 (100,0)	56	55 (98,2)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	47	47 (100,0)	56	51 (91,1)
Monat 6	47	44 (93,6)	56	52 (92,9)
Monat 12	47	46 (97,9)	56	48 (85,7)
Monat 18	47	45 (95,7)	56	45 (80,4)
Monat 24	47	42 (89,4)	56	45 (80,4)

IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Composite Score; N: Anzahl Patienten der ITT-Population; PCS: Physical Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SF-36: Short Form 36

Tabelle 4-65: Berücksichtigungsanteile für die SF-36-Summenscores aus Studie Sunbeam

	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a	
Zeitpunkt	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**	**N**	**Anzahl (%) der auswertbaren Patienten**
RRMS1				
SF-36-Summenscore PCS				
Baseline	383	381 (99,5)	360	358 (99,4)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	383	378 (98,7)	360	356 (98,9)
Monat 6	383	379 (99,0)	360	358 (99,4)
Monat 12	383	362 (94,5)	360	341 (94,7)
SF-36-Summenscore MCS				
Baseline	383	381 (99,5)	360	358 (99,4)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	383	378 (98,7)	360	356 (98,9)
Monat 6	383	379 (99,0)	360	358 (99,4)
Monat 12	383	362 (94,5)	360	341 (94,7)
RRMS2				
SF-36-Summenscore PCS				
Baseline	44	43 (97,7)	60	60 (100,0)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	44	43 (97,7)	60	60 (100,0)
Monat 6	44	44 (100,0)	60	60 (100,0)
Monat 12	44	43 (97,7)	60	58 (96,7)
SF-36-Summenscore MCS				
Baseline	44	43 (97,7)	60	60 (100,0)
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	44	43 (97,7)	60	60 (100,0)
Monat 6	44	44 (100,0)	60	60 (100,0)
Monat 12	44	43 (97,7)	60	58 (96,7)

IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Composite Score; N: Anzahl Patienten der ITT-Population; PCS: Physical Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SF-36: Short Form 36

Imputation fehlender Werte

Die Imputation fehlender Werte für den SF-36 erfolgte bereits bei der Auswertung des MSQoL-54 und wurde mit Hilfe eines Regressionsmodells mit gemischten Effekten (individuelle Steigung und individueller Achsenabschnitt) durchgeführt (vgl. Tabelle 4-66).

Zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten wurden in Teilpopulation RRMS1 auf diese Weise bei 40 Patienten (5,3 %) im Ozanimod-Arm bzw. 43 Patienten (5,9 %) im IFN-β-1a-Arm fehlende Werte für den SF-36-Summenscore PCS ersetzt. Für den MCS wurden zum gleichen Zeitpunkt bei 40 Patienten (5,3 %) bzw. 43 Patienten (5,9 %) eine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.

In Teilpopulation RRMS2 erfolgte nach 12 Monaten wiederum bei 2 Patienten (2,2 %) unter Ozanimod bzw. 10 Patienten (8,6 %) unter IFN β-1a eine Ersetzung fehlender Werte für den PCS. Für den MCS erfolgte eine Ersetzung fehlender Werte zum gleichen Zeitpunkt bei 2 Patienten (2,2 %) bzw. bei 10 Patienten (8,6 %).

Insgesamt mussten fehlende Werte in den beiden Studien nur bei einem geringen Anteil der Patienten ersetzt werden. Das niedrige Verzerrungspotential der nachfolgenden Analysen kann daher gewährleitet werden.

Tabelle 4-66: Anteil Patienten mit imputierten Werten für den SF-36 nach 12 Monaten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ozanimod		**IFN β-1a**	
	N[1]	**Patienten mit Imputation n (%)**	**N[1]**	**Patienten mit Imputation n (%)**
RRMS1				
SF-36-Summenscore PCS				
Radiance Part B	370	20 (5,4)	367	24 (6,5)
Sunbeam	382	20 (5,2)	360	19 (5,3)
Gesamt	**752**	**40 (5,3)**	**727**	**43 (5,9)**
SF-36-Summenscore MCS				
Radiance Part B	370	20 (5,4)	367	24 (6,5)
Sunbeam	382	20 (5,2)	360	19 (5,3)
Gesamt	**752**	**40 (5,3)**	**727**	**43 (5,9)**
RRMS2				
SF-36-Summenscore PCS				
Radiance Part B	47	1 (2,1)	56	8 (14,3)
Sunbeam	44	1 (2,3)	60	2 (3,3)
Gesamt	**91**	**2 (2,2)**	**116**	**10 (8,6)**
SF-36-Summenscore MCS				
Radiance Part B	47	1 (2,1)	56	8 (14,3)
Sunbeam	44	1 (2,3)	60	2 (3,3)
Gesamt	**91**	**2 (2,2)**	**116**	**10 (8,6)**

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war

Lagen weder Baseline-Werte noch Werte im Studienverlauf vor, konnte eine Ersetzung fehlender Werte nicht vorgenommen werden.

IFN: Interferon; MCS: Mental Composite Score; PCS: Physical Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SF-36: Short Form 36

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-67: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36“

	Radiance Part B		**Sunbeam**		**IPD-Meta-Analyse**
	Monat 12	**Monat 24**	**Monat 12**	**EOT**	**Monat 12**
RRMS1					
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte	=	=	=	/	**+ (Abbildung 4-65)**
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte	=	=	=	/	**=**
RRMS2					
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte	=	=	=	/	**=**
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte	=	+ (Tabelle 4-70)	=	/	**=**

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod

− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a

= Kein statistisch signifikanter Unterschied

/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; MCS: Mental Composite Score; PCS: Physical Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SF-36: Short Form 36

Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte

Radiance Part B

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert[2]
RRMS1								
Monat 12	370	59 (15,9)	367	79 (21,5)	0,74 [0,54; 1,00]	0,69 [0,48; 1,00]	−0,05 [−0,11; 0,00]	0,0527
Monat 24	370	67 (18,1)	367	77 (21,0)	0,86 [0,64; 1,15]	0,83 [0,58; 1,20]	−0,03 [−0,08; 0,03]	0,3236
RRMS2								
Monat 12	47	9 (19,1)	56	8 (14,3)	1,34 [0,56; 3,21]	1,44 [0,51; 4,10]	0,06 [−0,09; 0,20]	0,5374
Monat 24	47	7 (14,9)	56	7 (12,5)	1,17 [0,44; 3,13]	1,21 [0,39; 3,76]	0,03 [−0,11; 0,16]	0,7877

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war

[2]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Radiance Part B 59 Patienten (15,9 %) im Ozanimod-Arm und 79 Patienten (21,5 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,74 [0,54; 1,00] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −5 % [−11; 0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,0527).

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 24** hatten sich in der gleichen Studie 67 Patienten (18,1 %) im Ozanimod-Arm und 77 Patienten (21,0 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,86 [0,64; 1,15] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −3 % [−8; 3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,3236).

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Radiance Part B 9 Patienten (19,1 %) im Ozanimod-Arm und 8 Patienten (14,3 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI]

im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,34 [0,56; 3,21] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 3 % [−9; 20]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,5374).

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 24** hatten sich in der gleichen Studie 7 Patienten (14,9 %) im Ozanimod-Arm und 7 Patienten (12,5 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,17 [0,44; 3,13] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 3 % [−11; 16]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,7877).

Sunbeam

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert[2]
RRMS1								
Monat 12	382	52 (13,6)	360	63 (17,5)	0,77 [0,55; 1,09]	0,74 [0,50; 1,10]	−0,04 [−0,09; 0,01]	0,1323
RRMS2								
Monat 12	44	7 (15,9)	60	14 (23,3)	0,71 [0,32; 1,61]	0,64 [0,23; 1,78]	−0,07 [−0,23; 0,08][3]	0,3997

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war
[2]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
[3]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Sunbeam 52 Patienten (13,6 %) im Ozanimod-Arm und 63 Patienten (17,5 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,77 [0,55; 1,09] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −4 % [−9; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,1323).

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Sunbeam 7 Patienten (15,9 %) im Ozanimod-Arm und 14 Patienten (23,3 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,71 [0,32; 1,61] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −7 % [−23; 8]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,3997).

Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[2]
RRMS1								
Monat 12	370	92 (24,9)	367	91 (24,8)	0,99 [0,77; 1,27]	0,99 [0,71; 1,39]	−0,00 [−0,06; 0,06]	0,9735
Monat 24	370	97 (26,2)	367	98 (26,7)	0,97 [0,76; 1,23]	0,97 [0,70; 1,35]	−0,00 [−0,07; 0,06]	0,8782
RRMS2								
Monat 12	47	11 (23,4)	56	17 (30,4)	0,78 [0,41; 1,50]	0,72 [0,30; 1,75]	−0,06 [−0,23; 0,11]	0,4693
Monat 24	47	9 (19,1)	56	30 (53,6)	0,38 [0,20; 0,72]	0,20 [0,08; 0,51]	−0,32 [−0,50; −0,14]	0,0005

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war

[2]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Radiance Part B 92 Patienten (24,9 %) im Ozanimod-Arm und 91 Patienten (24,8 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,99 [0,77; 1,27] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−6; 6]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,9735).

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 24** hatten sich in der gleichen Studie 97 Patienten (26,2 %) im Ozanimod-Arm und 98 Patienten (26,7 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI]

im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,97 [0,76; 1,23] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−7; 6]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,8782).

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Radiance Part B 11 Patienten (23,4 %) im Ozanimod-Arm und 17 Patienten (30,4 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥ 5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,78 [0,41; 1,50] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −6 % [−23; 11]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,4693).

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 24** hatten sich in der gleichen Studie 9 Patienten (19,1 %) im Ozanimod-Arm und 30 Patienten (53,6 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥ 5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS** verschlechtert. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 62 % (RR [95 %-KI]: 0,38 [0,20; 0,72]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 32 % (RD [95 %-KI]: −32 % [−50; −14]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (CMH-Test: p = 0,0005).

Sunbeam

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[1]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert[2]
RRMS 1								
Monat 12	382	91 (23,8)	360	92 (25,6)	0,93 [0,73; 1,20]	0,91 [0,65; 1,27]	−0,02 [−0,08; 0,04]	0,5862
RRMS2								
Monat 12	44	11 (25,0)	60	11 (18,3)	1,42 [0,68; 2,96]	1,51 [0,58; 3,94]	0,07 [−0,09; 0,23][3]	0,4003

[1]) Anzahl der Patienten, für die zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt der Summenscore (aufgrund der Scoring-Regeln) ableitbar war
[2]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
[3]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Sunbeam 91 Patienten (23,8 %) im Ozanimod-Arm und 92 Patienten (25,6 %) im IFN-β-1a-Arm um

≥5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,93 [0,73; 1,20] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −2 % [−8; 4]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,5862).

RRMS2

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich in der Studie Sunbeam 11 Patienten (25,0 %) im Ozanimod-Arm und 11 Patienten (18,3 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,42 [0,68; 2,96] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 7 % [−9; 23]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,4003).

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-72). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-72: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte	
RRMS1	0,83
RRMS2	0,30
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte	
RRMS1	0,75
RRMS2	0,23
MCS: Mental Composite Score; PCS: Physical Composite Score; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SF-36: Short Form 36	

Hauptanalyse

Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte

RRMS1

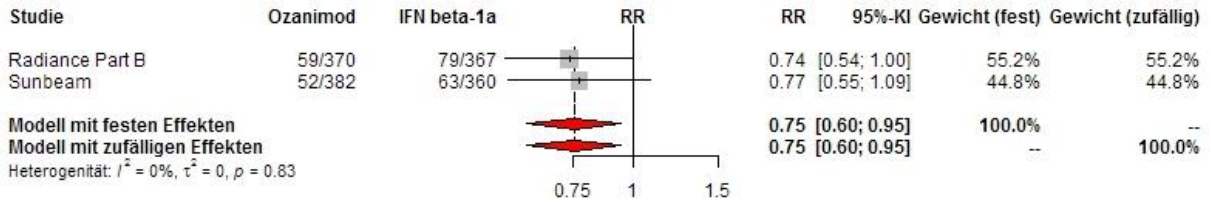

Abbildung 4-65: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 –12 Monate

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich insgesamt 111 Patienten (14,8 %) im Ozanimod-Arm und 142 Patienten (19,5 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer moderaten Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 25 % (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,60; 0,95]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Der PCS erfasst als Summenscore die körperlichen Aspekte der generischen Lebensqualität. Eine Reduktion des relativen Risikos von 25 % für die Verschlechterung dieses Summenscores um ≥5 Punkte bedeutet dementsprechend, dass ein moderat niedrigerer Anteil der Patienten unter Ozanimod als unter IFN β-1a angab, dass körperliche Einschränkungen zur klinisch relevanten Verschlechterung ihrer Lebensqualität gegenüber dem Beginn der Studie beigetragen hatten.

RRMS2

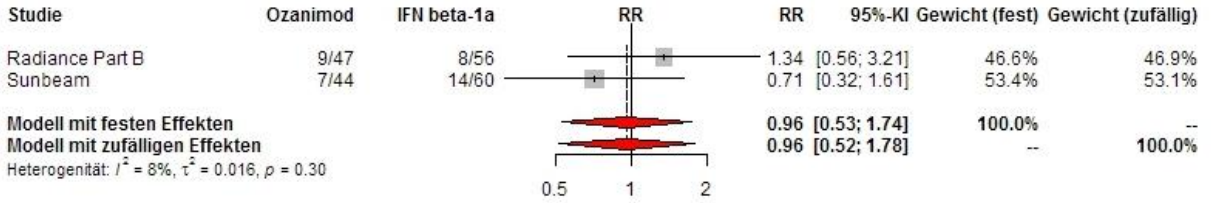

Abbildung 4-66: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monate

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich insgesamt 16 Patienten (17,6 %) im Ozanimod-Arm und 22 Patienten (19,0 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore PCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,96 [0,53; 1,74]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte

RRMS1

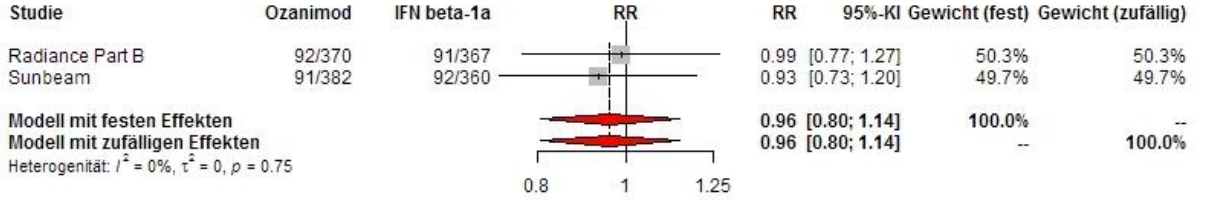

Abbildung 4-67: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich 183 Patienten (24,3 %) im Ozanimod-Arm und 183 Patienten (25,2 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,96 [0,80; 1,14]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

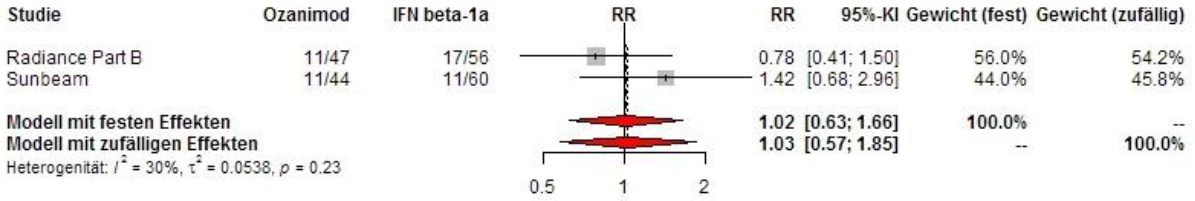

Abbildung 4-68: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – Monat 12

Im Zeitraum von der Randomisierung bis **Monat 12** hatten sich 22 Patienten (24,2 %) im Ozanimod-Arm und 28 Patienten (24,1 %) im IFN-β-1a-Arm um **≥5 Punkte im SF-36-Summenscore MCS** verschlechtert. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,02 [0,63; 1,66]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Nebenanalysen

Veränderung der SF-36-Summenscores seit Baseline (ANCOVA)

Zusätzlich zur Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung der Summenscores PCS und MCS um ≥ 5 Punkte wurden die Ergebnisse des SF-36 als absolute Veränderung seit Baseline mit Hilfe eines ANCOVA-Modells berechnet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der meta-analytisch zusammengefassten SMD nach Hedges'g.

Veränderung des SF-36-Summenscores PCS

RRMS1

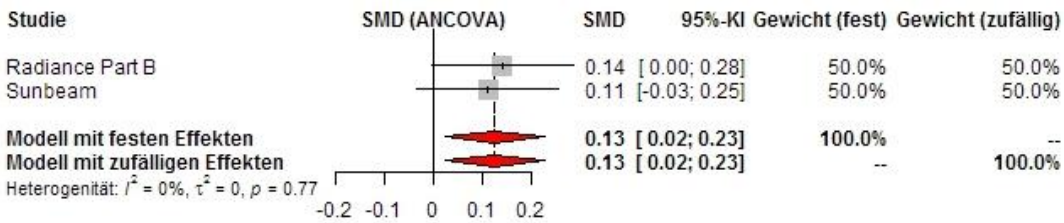

Abbildung 4-69: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Abbildung 4-69 zeigt die Veränderung des **SF-36-Summenscores PCS** von Baseline bis **Monat 12** in Teilpopulation **RRMS1**. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,13 [0,02; 0,23], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Ein klinisch relevanter Effekt lässt sich anhand der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse nicht sicher nachweisen (untere Grenze

des 95 %-KI ≤0,2), die Ergebnisse bestätigen dennoch den positiven Effekt, der bereits in der Hauptanalyse festgestellt wurde.

RRMS2

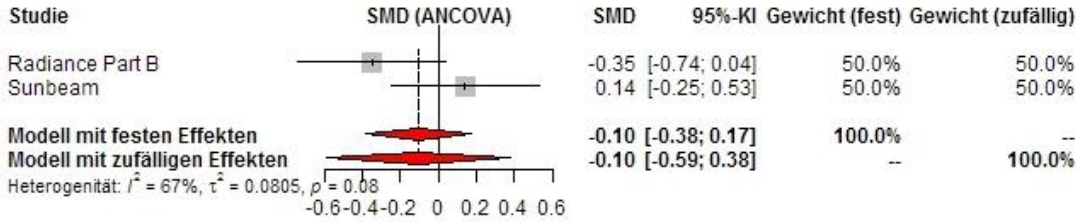

Abbildung 4-70: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 –12 Monate

Abbildung 4-70 zeigt die Veränderung des **SF-36-Summenscores PCS** von Baseline bis **Monat 12** in Teilpopulation **RRMS2**. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von −0,10 [−0,38; 0,17], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Damit sind die Ergebnisse dieser Nebenanalyse vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

Veränderung des SF-36-Summenscores MCS

RRMS1

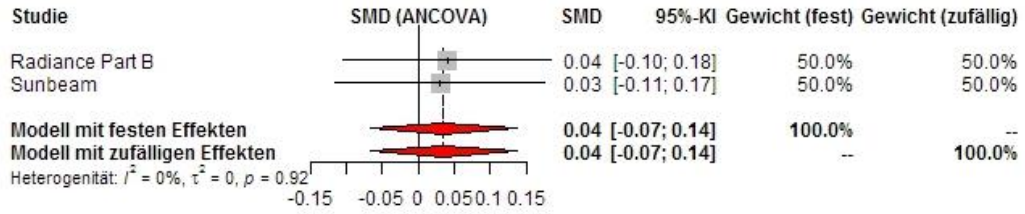

Abbildung 4-71: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Abbildung 4-71 zeigt die Veränderung des **SF-36-Summenscores MCS** von Baseline bis **Monat 12** in Teilpopulation **RRMS1**. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,04 [−0,07; 0,14], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. Damit sind die Ergebnisse dieser Nebenanalyse vollständig konsistent zur Hauptanalyse.

RRMS2

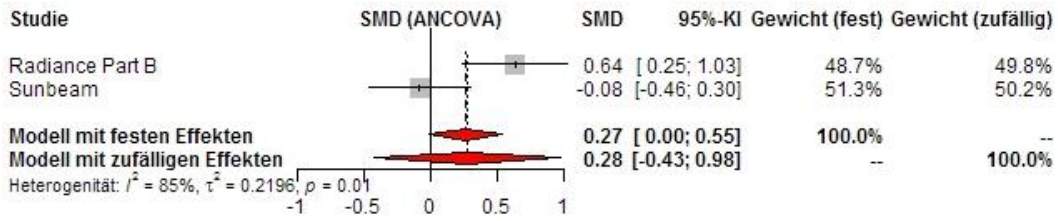

Abbildung 4-72: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Abbildung 4-72 zeigt die Veränderung des **SF-36-Summenscores MCS** von Baseline bis **Monat 12** in Teilpopulation **RRMS2**. Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Veränderung des **SF-36-Summenscores MCS** von der Baseline-Untersuchung bis **Monat 12** ergab eine SMD [95 %-KI] (Ozanimod – IFN β-1a) von 0,27 [0,00; 0,55], der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ist zu beachten, dass das Ergebnis des Cochrans Q-Test auf das Vorliegen einer hohen Heterogenität der Studien hinweist (p = 0,01). Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind zudem nicht gleichgerichtet, so dass eine meta-analytische Zusammenfassung nicht sinnvoll ist. Da die Ergebnisse der Veränderung des SF-36-Summenscores MCS nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, ist die identifizierte Heterogenität für die Nutzenbewertung nicht weiter relevant.

Werte im Studienverlauf

Beim SF-36 handelt es sich um einen patientenberichteten Endpunkt, der anhand von Skalen erhoben wurde. Zusätzlich zur Hauptanalyse der SF-36-Summenscores PCS und MCS als Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte, wurde entsprechend der Vorgaben des G-BA daher eine Schätzung des Therapieeffekts mit Hilfe eines MMRM vorgenommen, dass die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt.

Der SF-36 wurde in den Studien Radiance Part B und Sunbeam als Teil des MSQoL-54 zu Baseline, zu Monat 6 und zu Monat 12 sowie in Radiance Part B zusätzlich zu Monat 18 und zu Monat 24 erhoben. Damit stehen für die Betrachtung der Werte im Studienverlauf in der Meta-Analyse die Zeitpunkte Baseline, Monat 6 und Monat 12 zur Verfügung.

Veränderung des SF-36-Summenscores PCS

RRMS1

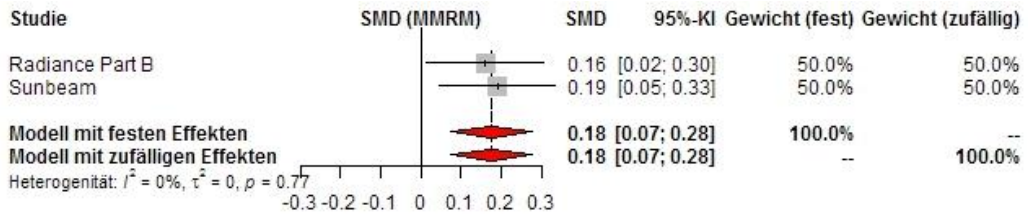

Abbildung 4-73: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate

In Bezug auf die Veränderung des **SF-36-Summenscores PCS** seit Baseline wurde in der MMRM-Analyse nach **12 Monaten** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ozanimod beobachtet (SMD [95 %-KI]: 0,18 [0,07; 0,28]). Damit ist das Ergebnis dieser Nebenanalyse vollständig konsistent zur Hauptanalyse und stützt die Beobachtung eines positiven Effekts von Ozanimod auf die physische Komponente der generischen Lebensqualität.

Die folgenden Abbildungen zeigen eine grafische Darstellung des Verlaufs der Veränderung des SF-36-Summenscores PCS im Studienzeitraum von Radiance Part B bzw. Sunbeam.

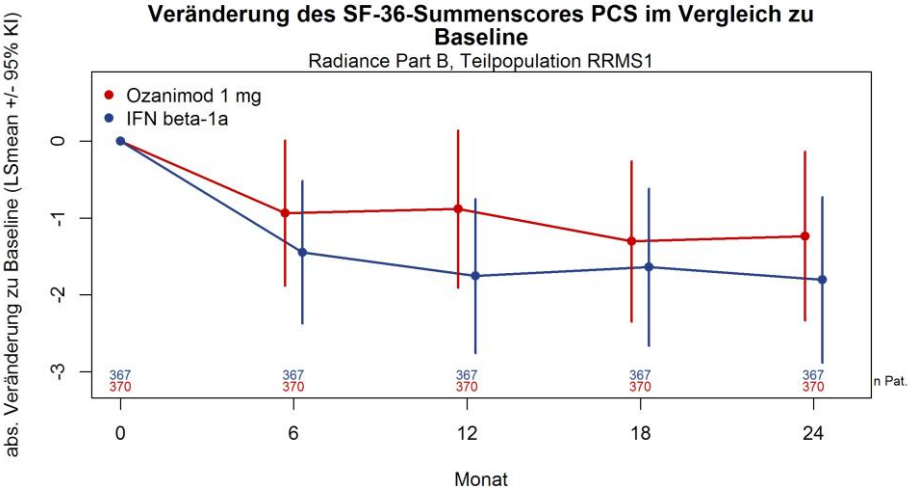

Abbildung 4-74: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1

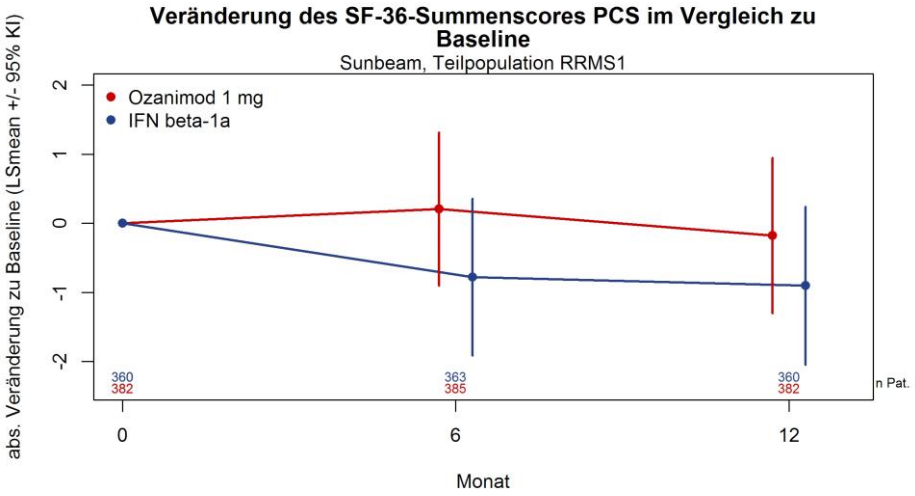

Abbildung 4-75: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1

RRMS2

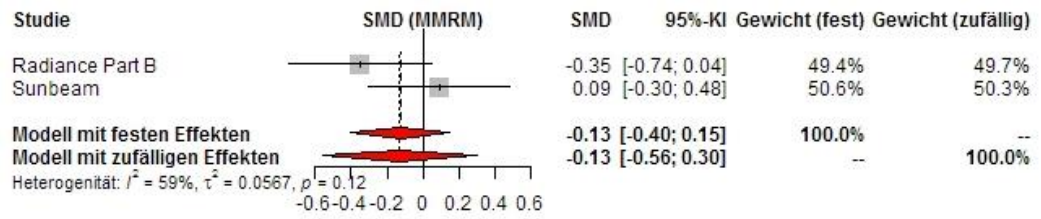

Abbildung 4-76: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate

In Bezug auf die Veränderung des **SF-36-Summenscores PCS** seit Baseline konnte in der MMRM-Analyse nach **12 Monaten** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Das Ergebnis der MMRM-Analyse ist daher vollständig konsistent zur Hauptanalyse, in der ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde.

Die folgenden Abbildungen zeigen eine grafische Darstellung des Verlaufs der Veränderung des SF-36-Summenscores PCS im Studienzeitraum von Radiance Part B bzw. Sunbeam.

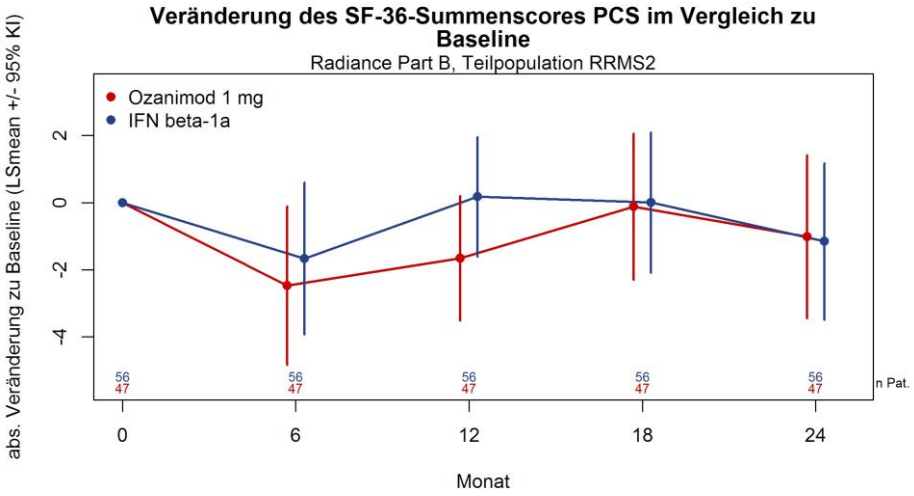

Abbildung 4-77: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2

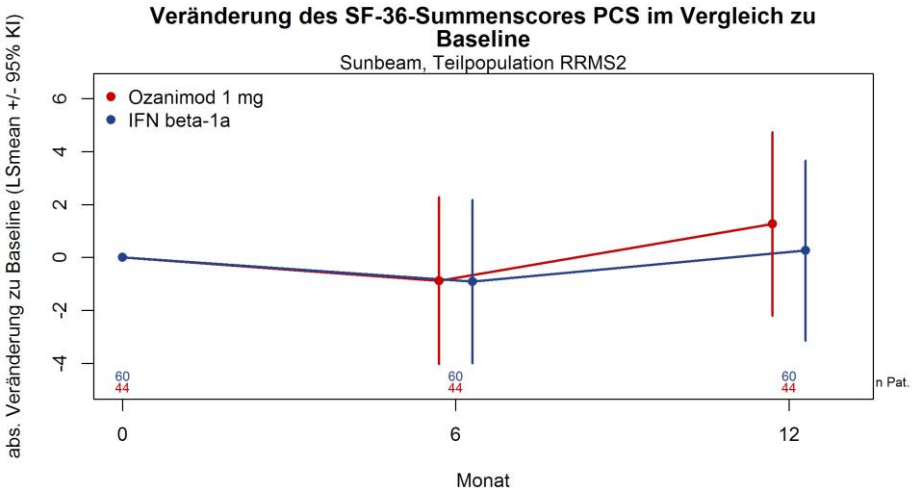

Abbildung 4-78: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores PCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2

Veränderung des SF-36-Summenscores MCS

RRMS1

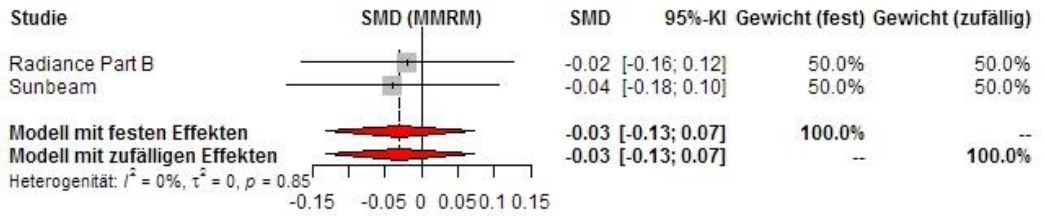

Abbildung 4-79: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS1, 0 – 12 Monate

Bei der Betrachtung der Veränderung des **SF-36-Summenscores MCS** seit Baseline zeigte sich in der MMRM-Analyse nach **12 Monaten** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Ergebnis der MMRM-Analyse ist daher vollständig konsistent zur Hauptanalyse, in der ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde.

Die folgenden Abbildungen zeigen eine grafische Darstellung des Verlaufs der Veränderung des SF-36-Summenscores MCS im Studienzeitraum von Radiance Part B bzw. Sunbeam.

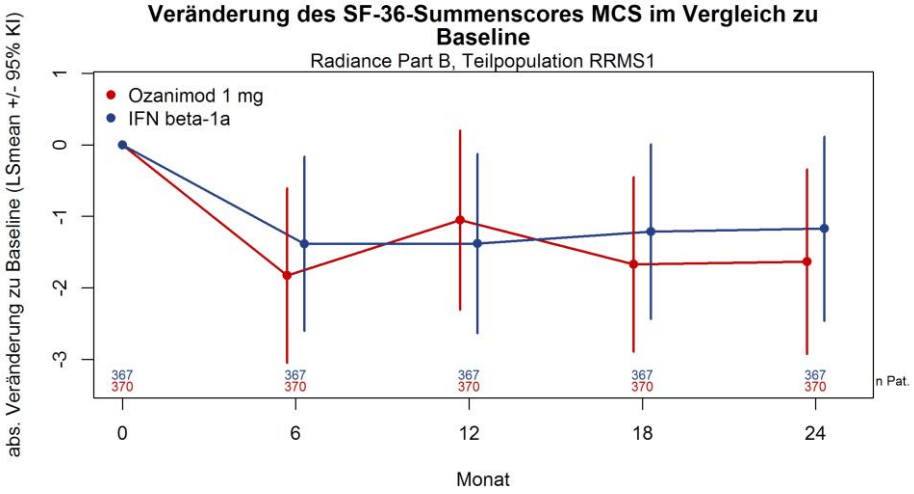

Abbildung 4-80: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS1

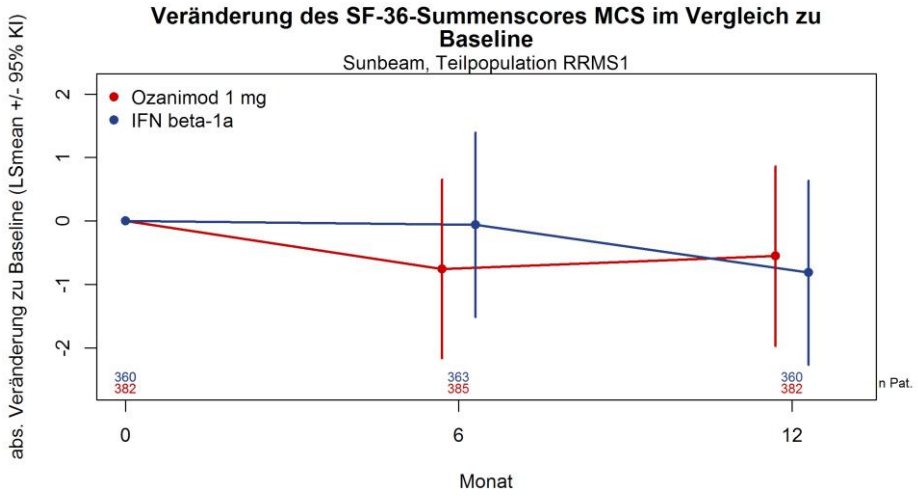

Abbildung 4-81: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS1

RRMS2

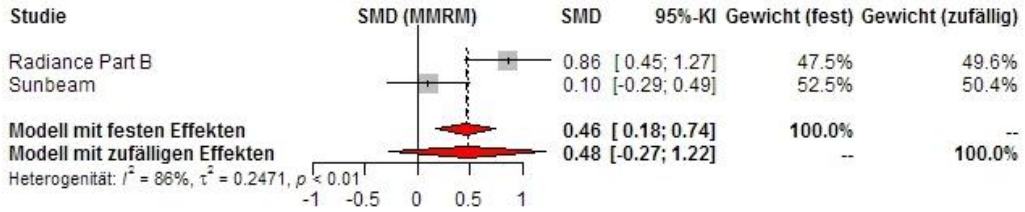

Abbildung 4-82: Ergebnisse für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Werte im Studienverlauf, RRMS2, 0 – 12 Monate

Bei der Betrachtung der Veränderung des **SF-36-Summenscores MCS** seit Baseline zeigte sich in der MMRM-Analyse nach **12 Monaten** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (SMD [95 %-KI]: 0,46 [0,18; 0,74]). Ein klinisch relevanter Effekt lässt sich anhand dieser Ergebnisse nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2), die Ergebnisse zeigen dennoch einen positiven Effekt zu Gunsten von Ozanimod an.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ist zu beachten, dass das Ergebnis des Cochrans Q-Test auf das Vorliegen einer hohen Heterogenität der Studien hinweist (p < 0,01). Da die Ergebnisse der Veränderung des SF-36-Summenscores MCS nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, ist die identifizierte Heterogenität für die Nutzenbewertung nicht weiter relevant.

Die folgenden Abbildungen zeigen eine grafische Darstellung des Verlaufs der Veränderung des SF-36-Summenscores MCS im Studienzeitraum von Radiance Part B bzw. Sunbeam.

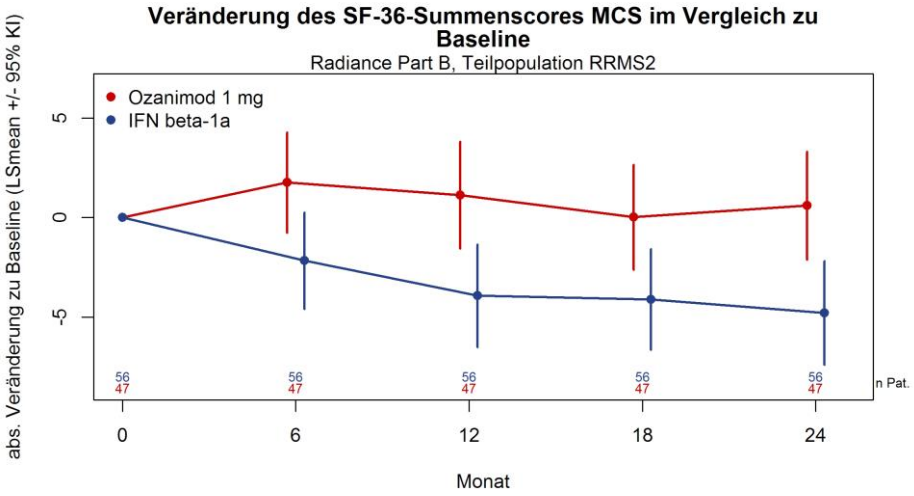

Abbildung 4-83: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B, Teilpopulation RRMS2

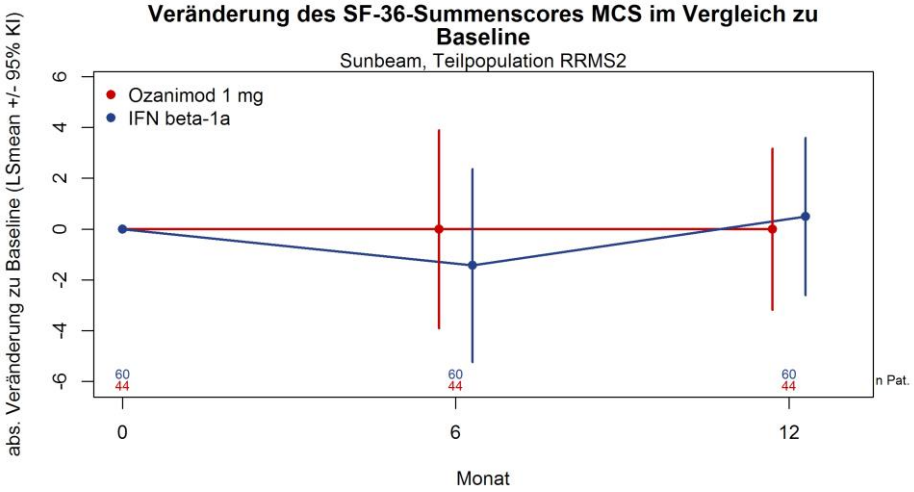

Abbildung 4-84: Verlaufskurven für die Veränderung des SF-36-Summenscores MCS seit Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam, Teilpopulation RRMS2

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Anteil Patienten mit mindestens einem UE von erster Dosis der Studienmedikation bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 236, IPD-Meta-Analyse: S. 239) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Differenzierung nach SOC bzw. PT (S. 240) Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Prüf- oder Kontrollpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation oder mit den Prozeduren des Studienprotokolls steht. Jede Verschlechterung (d. h. jede klinisch signifikante und nachteilige Veränderung von Intensität und/oder Frequenz) einer vorbestehenden Erkrankung oder eines vorbestehenden Symptoms wird ebenfalls als UE gewertet. Die Überwachung auf UE erfolgte über den gesamten Studienverlauf; die Prüfärzte befragten die Patienten hierzu bei jeder Untersuchung (einschließlich der letzten Studienuntersuchung), ob bei ihnen ein unvorhergesehenes medizinisches Ereignis aufgetreten war. Sämtliche UE wurden im eCRF mit einer kurzen Beschreibung des Ereignisses, der Schwere, dem Zeitpunkt des Auftretens, der Dauer, etwaiger Maßnahmen, dem Ausgang sowie einer Einschätzung des Prüfarztes zum Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert. UE sollten auch dann aufgezeichnet werden, wenn kein Zusammenhang zur Studienmedikation vermutet wurde. Die Aufzeichnung der UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach dem Zeitpunkt der letzten Dosis. Schübe und die Erkrankungsprogression der MS wurden als Studienendpunkte erhoben und daher nicht als UE aufgezeichnet. ***Sensitivitätsanalysen*** Nicht zutreffend. ***Nebenanalysen*** *Differenzierung nach SOC und PT* Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der UE nach SOC und PT entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1. Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen SOC bzw. des jeweiligen PT.

	Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt. **Imputation/Zensierung** Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt. eCRF: elektronische Patientenakte (*electronic case report form*); IPD: Individuelle Patientendaten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MS: Multiple Sklerose; PT: Bevorzugte Bezeichnung (*Preferred Term*); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-75: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

	Radiance Part B		**Sunbeam**		**IPD-Meta-Analyse**
	Monat 12	**Monat 24**	**Monat 12**	**EOT**	**Monat 12**
RRMS1					
Anteil Patienten mit mindestens einem UE	+ (Tabelle 4-76)	+ (Tabelle 4-76)	+ (Tabelle 4-77)	+ (Tabelle 4-77)	**+ (Abbildung 4-85)**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	+ (Abbildung 4-87)	/	+ (Abbildung 4-87)	/	**+ (Abbildung 4-87)**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE der SOC „Untersuchungen“	– (Abbildung 4-88)	/	– (Abbildung 4-88)	/	**– (Abbildung 4-88)**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT „Grippeähnliche Erkrankung“	**+** (Abbildung 4-89)	/	**+** (Abbildung 4-89)	/	**+ (Abbildung 4-89)**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT „Fieber“	+ (Abbildung 4-90)	/	+ (Abbildung 4-90)	/	**+ (Abbildung 4-90)**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT „Alanin-Aminotransferase erhöht"	=	/	– (Abbildung 4-91)	/	**– (Abbildung 4-91)**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“	=	/	– (Abbildung 4-92)	/	**– (Abbildung 4-92)**
RRMS2					
Anteil Patienten mit mindestens einem UE	=	=	+ (Tabelle 4-77)	+ (Tabelle 4-77)	**+ (Abbildung 4-86)**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	**+** (Abbildung 4-93)	/	**+** (Abbildung 4-93)	/	**+ (Abbildung 4-93)**

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT „Grippeähnliche Erkrankung“	+ (Abbildung 4-94)	/	+ (Abbildung 4-94)	/	+ **(Abbildung 4-94)**

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

Auf Ebene der SOC und PT wurden nur solche UE berichtet, bei denen in der Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis

Radiance Part B

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	371	228 (61,5)	366	280 (76,5)	0,80 [0,73; 0,89]	0,49 [0,36; 0,67]	−0,15 [−0,22; −0,08]	<0,0001
Monat 24	371	278 (74,9)	366	304 (83,1)	0,90 [0,84; 0,97]	0,61 [0,43; 0,87]	−0,08 [−0,14; −0,02]	0,0068
RRMS 2								
Monat 12	47	29 (61,7)	56	42 (75,0)	0,82 [0,63; 1,08]	0,54 [0,23; 1,25]	−0,13 [-0,31; 0,05]	0,1483
Monat 24	47	33 (70,2)	56	48 (85,7)	0,82 [0,66; 1,02]	0,39 [0,15; 1,04]	−0,16 [−0,31; 0,00]	0,0571

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.

IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei 228 Patienten (61,5 %) im Ozanimod-Arm und bei 280 Patienten (76,5 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 20 % (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,73;

0,89]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 15 % (RD [95 %-KI]: −15 % [−22; −8]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (CMH-Test: p < 0,0001).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 278 Patienten (74,9 %) im Ozanimod-Arm und bei 304 Patienten (83,1 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 10 % (RR [95 %-KI]: 0,90 [0,84; 0,97]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 8 % (RD [95 %-KI]: −8 % [−14; −2]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war weiterhin statistisch signifikant (CMH-Test: p = 0,0068).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei 29 Patienten (61,7 %) im Ozanimod-Arm und bei 42 Patienten (75,0 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,82 [0,63; 1,08] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −13 % [−31; 5]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,1483).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 33 Patienten (70,2 %) im Ozanimod-Arm und bei 48 Patienten (85,7 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,82 [0,66; 1,02] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −16 % [−31; 0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,0571).

Sunbeam

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	383	215 (56,1)	358	263 (73,5)	0,76 [0,69; 0,85]	0,46 [0,34; 0,63]	−0,17 [−0,24; −0,11]	< 0,0001
EOT	383	232 (60,6)	358	270 (75,4)	0,80 [0,73; 0,89]	0,50 [0,37; 0,69]	−0,15 [−0,21; −0,08]	< 0,0001
RRMS 2								
Monat 12	44	24 (54,5)	60	46 (76,7)	0,71 [0,53; 0,96]	0,37 [0,16; 0,85]	−0,22 [−0,40; −0,04]	0,0181

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
EOT	44	26 (59,1)	60	47 (78,3)	0,75 [0,57; 1,00]	0,40 [0,17; 0,94]	−0,19 [−0,37; −0,01]	0,0349

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
EOT: End-of-Treatment; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei 215 Patienten (56,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 263 Patienten (73,5 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 24 % (RR [95 %-KI]: 0,76 [0,69; 0,85]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 17 % (RD [95 %-KI]: −17 % [−24; −11]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (CMH-Test: $p < 0{,}0001$).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT war in der gleichen Studie bei 232 Patienten (60,6 %) im Ozanimod-Arm und bei 270 Patienten (75,4 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 20 % (RR [95 %-KI]: 0,80 [0,73; 0,89]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 15 % (RD [95 %-KI]: −15 % [−21; −8]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch weiterhin signifikant (CMH-Test: $p < 0{,}0001$).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei 24 Patienten (54,5 %) im Ozanimod-Arm und bei 46 Patienten (76,7 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 29 % (RR [95 %-KI]: 0,71 [0,53; 0,96]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 22 % (RD [95 %-KI]: −22 % [−40; −4]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (CMH-Test: $p = 0{,}0181$).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT war in der gleichen Studie bei 26 Patienten (59,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 47 Patienten (78,3 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 25 % (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,57; 1,00]) sowie einer Reduktion des absoluten Risikos um 19 % (RD [95 %-KI]: −19 % [−37; −1]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch weiterhin signifikant (CMH-Test: $p = 0{,}0349$).

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-78). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-78: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Anteil der Patienten mit mindestens einem UE	
RRMS1	0,50
RRMS2	0,48
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); UE: Unerwünschte Ereignisse	

Hauptanalyse

RRMS1

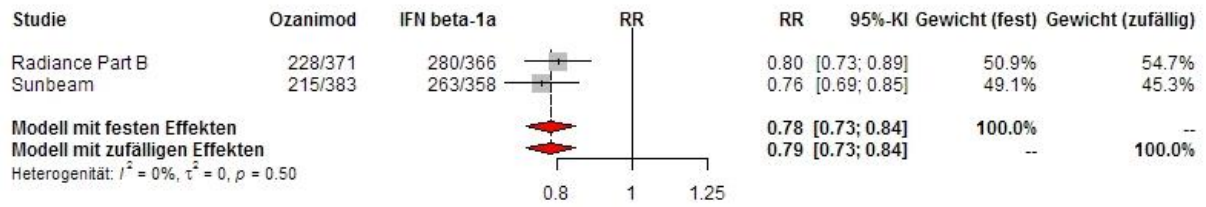

Abbildung 4-85: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 443 Patienten (58,8 %) im Ozanimod-Arm und bei 543 Patienten (75,0 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 22 % (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,73; 0,84]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Nach den Festlegungen in den Studienprotokollen von Radiance Part B und Sunbeam sollten erkrankungsbezogene Ereignisse wie Schübe und Behinderungsprogression nicht als UE dokumentiert werden, da sie bereits als Wirksamkeitsendpunkte erhoben wurden. Tatsächlich wurden im Zeitraum bis 12 Monate nur bei 2 Patienten in RRMS1 (beide im IFN-β-1a-Arm) ein UE mit dem PT „Multiple Sklerose Rezidiv“ dokumentiert. Auf eine zusätzliche Bereinigung der Gesamtraten der UE um erkrankungsbezogene Ereignisse wurde daher verzichtet.

RRMS2

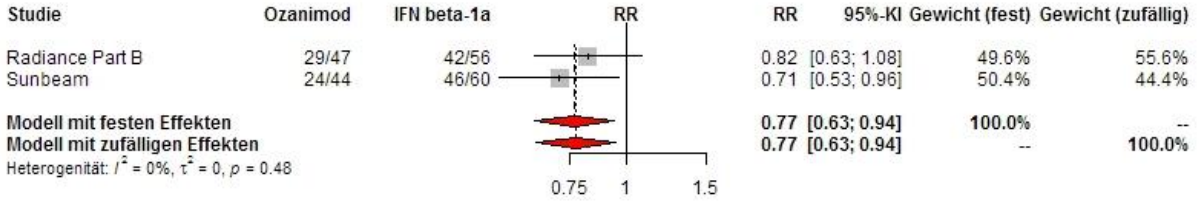

Abbildung 4-86: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 53 Patienten (58,2 %) im Ozanimod-Arm und bei 88 Patienten (75,9 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a um 23 % (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,63; 0,94]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Nach den Festlegungen in den Studienprotokollen von Radiance Part B und Sunbeam sollten erkrankungsbezogene Ereignisse wie Schübe und Behinderungsprogression nicht als UE dokumentiert werden, da sie bereits als Wirksamkeitsendpunkte erhoben wurden. Tatsächlich wurden im Zeitraum bis 12 Monate nur bei 1 Patienten in RRMS2 (im IFN-β-1a-Arm) ein UE mit dem PT „Multiple Sklerose Rezidiv“ dokumentiert. Auf eine zusätzliche Bereinigung der Gesamtraten der UE um erkrankungsbezogene Ereignisse wurde daher verzichtet.

Nebenanalysen

Differenzierung nach SOC bzw. PT

Die folgende Tabelle 4-79 zeigt in einer Übersicht die Bestimmung des Grenzwerts für die Darstellung von SOC und PT aus den Vorgaben des G-BA für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“. Für den Grenzwert herangezogen wird dasjenige Kriterium, dass in einer geringeren Patientenzahl resultiert (grau hinterlegt).

Tabelle 4-79: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT

Therapiearm	**N**	**Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der UE nach SOC und PT**		
		10 %	**10 Patienten UND 1 %**	
			10 Patienten	**1 %**
RRMS1				
Ozanimod	754	75	10	7
			= 10	
IFN β-1a	724	72	10	7
			= 10	
RRMS2				
Ozanimod	91	9	10	1
			= 10	
IFN β-1a	116	12	10	1
			= 10	
IFN: Interferon; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); UE: Unerwünschte Ereignisse				

RRMS1

Tabelle 4-80: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Ozanimod 1 mg	**IFN β-1a**	**Effektschätzer**		**Heterogenität**		
n (%)	**n (%)**	**Modell mit festen Effekten RR [95 %-KI]**	**Modell mit zufälligen Effekten RR [95 %-KI]**	**I^2 (%)**	**tau^2**	**p-Wert**
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
208 (27,59)	198 (27,35)	1,01 [0,86; 1,19]	1,03 [0,75; 1,40]	71	0,0369	0,06
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
102 (13,53)	98 (13,54)	1,00 [0,78; 1,30]	1,03 [0,68; 1,55]	59	0,0521	0,12
SOC: Untersuchungen						
96 (12,73)	55 (7,60)	1,68 [1,22; 2,30]	1,68 [1,22; 2,30]	0	0,0000	0,93
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
86 (11,41)	434 (59,94)	0,19 [0,15; 0,23]	0,19 [0,15; 0,25]	33	0,0111	0,22
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
71 (9,42)	63 (8,70)	1,08 [0,78; 1,50]	1,08 [0,78; 1,50]	0	0,0000	0,36

Ozanimod 1 mg	IFN β-1a	Effektschätzer		Heterogenität		
n (%)	n (%)	Modell mit festen Effekten RR [95 %-KI]	Modell mit zufälligen Effekten RR [95 %-KI]	I^2 (%)	tau^2	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
62 (8,22)	54 (7,46)	1,11 [0,78; 1,58]	1,13 [0,72; 1,76]	35	0,0376	0,22
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
52 (6,90)	49 (6,77)	1,02 [0,70; 1,49]	1,02 [0,70; 1,49]	0	0,0000	1,00
SOC: Gefäßerkrankungen						
49 (6,50)	35 (4,83)	1,36 [0,89; 2,07]	1,41 [0,81; 2,45]	30	0,0556	0,23
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
33 (4,38)	35 (4,83)	0,92 [0,58; 1,46]	0,94 [0,54; 1,63]	22	0,0408	0,26
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
27 (3,58)	31 (4,28)	0,84 [0,51; 1,39]	0,84 [0,51; 1,40]	0	0,0000	0,62
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
27 (3,58)	22 (3,04)	1,17 [0,67; 2,04]	1,17 [0,67; 2,04]	0	0,0000	0,64
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
27 (3,58)	30 (4,14)	0,87 [0,52; 1,45]	0,87 [0,52; 1,45]	0	0,0000	0,74
SOC: Augenerkrankungen						
27 (3,58)	35 (4,83)	0,74 [0,45; 1,21]	0,75 [0,46; 1,22]	0	0,0000	0,46
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
26 (3,45)	21 (2,90)	1,19 [0,68; 2,10]	1,19 [0,68; 2,10]	0	0,0000	0,64
SOC: Herzerkrankungen						
19 (2,52)	14 (1,93)	1,31 [0,66; 2,60]	1,31 [0,66; 2,60]	0	0,0000	0,99
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
13 (1,72)	22 (3,04)	0,56 [0,28; 1,11]	0,47 [0,11; 1,98]	65	0,7245	0,09
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
10 (1,33)	7 (0,97)	1,38 [0,53; 3,63]	1,62 [0,20; 13,41]	67	1,5958	0,08
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
9 (1,19)	16 (2,21)	0,54 [0,24; 1,22]	0,51 [0,15; 1,82]	49	0,4253	0,16
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
7 (0,93)	10 (1,38)	0,67 [0,26; 1,75]	0,68 [0,26; 1,83]	0	0,0000	0,41

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede in einer SOC sind hellgrau hinterlegt.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse (System Organ Class)

Tabelle 4-80 zeigt die Aufteilung der UE nach System-Organ-Klassen (SOC). Entsprechend der Vorgaben im Nutzendossier wurden in der Aufstellung ausschließlich SOC berücksichtigt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren (vgl. Tabelle 4-79).

Im Zeitraum von Randomisierung bis Monat 12 traten im Ozanimod-Arm am häufigsten UE aus den SOC „Infektion und parasitäre Erkrankungen“ (27,6 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (13,5 %) und „Untersuchungen“ (12,7 %) auf. Unter IFN β-1a waren „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (59,9 %), „Infektion und parasitäre Erkrankungen“ (27,4 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (13,5 %) die häufigsten SOC. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a wurden für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Untersuchungen“ beobachtet.

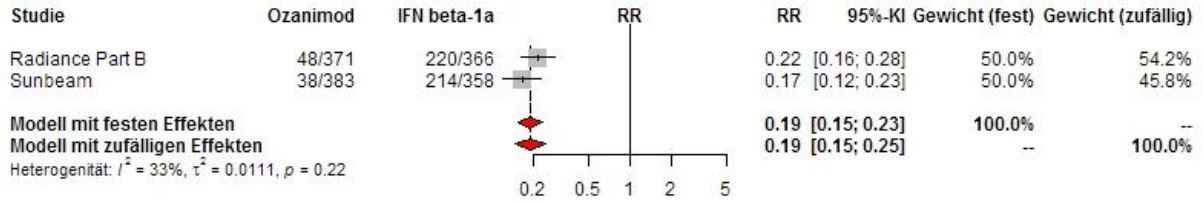

Abbildung 4-87: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (vgl. Abbildung 4-87) ergab sich eine erhebliche Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von Ozanimod von 81 % (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,15; 0,23]).

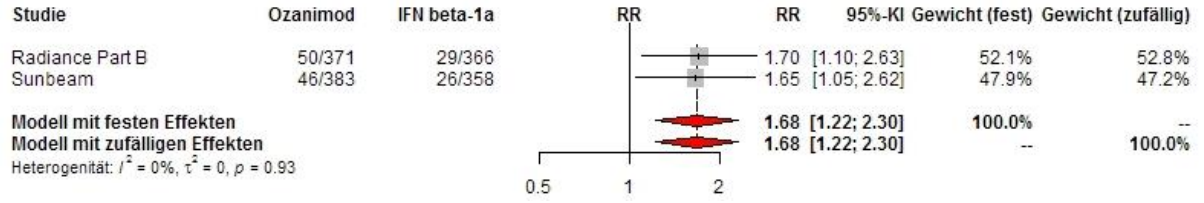

Abbildung 4-88: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus der SOC „Untersuchungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich der SOC „Untersuchungen“ (vgl. Abbildung 4-88) ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von IFN β-1a von 40 % (RR(i) [95 %-KI]: 0,60 [0,43; 0,82], umgedrehte Effektrichtung zur besseren Vergleichbarkeit des Effekts). Die Unterschiede in der SOC Untersuchungen lassen sich zu einem großen Anteil durch Unterschiede in den PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase“ erhöht erklären (vgl. Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92), bei denen es sich um Laborwerte und damit um nicht patientenrelevante Ereignisse handelt.

In den übrigen SOC konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Ozanimod 1 mg	IFN β-1a	Effektschätzer		Heterogenität		
n (%)	n (%)	Modell mit festen Effekten RR [95 %-KI]	Modell mit zufälligen Effekten [95 %-KI]	I^2 (%)	tau^2	p-Wert
PT: Nasopharyngitis						
68 (9,02)	65 (8,98)	1,01 [0,73; 1,40]	0,98 [0,56; 1,70]	64	0,1047	0,09
PT: Kopfschmerz						
58 (7,69)	58 (8,01)	0,96 [0,68; 1,37]	0,99 [0,49; 2,03]	74	0,1963	0,05
PT: grippeähnliche Erkrankung						
37 (4,91)	379 (52,35)	0,09 [0,07; 0,13]	0,09 [0,07; 0,13]	0	0,0000	0,35
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht						
33 (4,38)	16 (2,21)	2,00 [1,11; 3,60]	2,06 [0,90; 4,69]	41	0,1534	0,19
PT: Infektion der oberen Atemwege						
31 (4,11)	31 (4,28)	0,96 [0,59; 1,57]	0,96 [0,59; 1,57]	0	0,0000	0,88
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht						
26 (3,45)	8 (1,10)	3,14 [1,43; 6,91]	2,97 [1,34; 6,60]	0	0,0000	0,32
PT: Harnwegsinfektion						
23 (3,05)	18 (2,49)	1,23 [0,67; 2,26]	1,22 [0,66; 2,26]	0	0,0000	0,44
PT: Orthostasesyndrom						
23 (3,05)	15 (2,07)	1,50 [0,79; 2,85]	1,87 [0,47; 7,49]	47	0,5801	0,17
PT: Rückenschmerzen						
20 (2,65)	14 (1,93)	1,37 [0,70; 2,70]	1,34 [0,58; 3,09]	31	0,1137	0,23
PT: Schlaflosigkeit						
18 (2,39)	11 (1,52)	1,58 [0,75; 3,33]	1,58 [0,65; 3,82]	23	0,0973	0,26
PT: Pharyngitis						
17 (2,25)	12 (1,66)	1,37 [0,66; 2,85]	1,38 [0,58; 3,32]	22	0,0966	0,26
PT: Hypertonie						
17 (2,25)	13 (1,80)	1,27 [0,62; 2,59]	1,27 [0,62; 2,59]	0	0,0000	0,88
PT: Schmerzen Oberbauch						
16 (2,12)	7 (0,97)	2,21 [0,92; 5,34]	2,16 [0,88; 5,30]	0	0,0000	0,36

Ozanimod 1 mg	IFN β-1a	Effektschätzer		Heterogenität		
n (%)	n (%)	Modell mit festen Effekten RR [95 %-KI]	Modell mit zufälligen Effekten [95 %-KI]	I^2 (%)	tau^2	p-Wert
PT: Schmerz in einer Extremität						
14 (1,86)	13 (1,80)	1,04 [0,49; 2,19]	1,04 [0,49; 2,19]	0	0,0000	0,81
PT: Rhinitis						
13 (1,72)	5 (0,69)	2,51 [0,90; 7,05]	2,46 [0,60; 10,10]	33	0,3774	0,22
PT: Virusinfektion der Atemwege						
13 (1,72)	5 (0,69)	2,46 [0,88; 6,89]	1,77 [0,26; 12,04]	54	1,0995	0,14
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht						
13 (1,72)	9 (1,24)	1,39 [0,60; 3,24]	1,37 [0,58; 3,23]	0	0,0000	0,37
PT: Depression						
12 (1,59)	15 (2,07)	0,77 [0,36; 1,62]	0,77 [0,36; 1,63]	0	0,0000	0,55
PT: Bronchitis						
12 (1,59)	10 (1,38)	1,15 [0,50; 2,65]	1,13 [0,41; 3,15]	28	0,1554	0,24
PT: Fieber						
11 (1,46)	49 (6,77)	0,22 [0,11; 0,41]	0,22 [0,11; 0,41]	0	0,0000	0,68
PT: Übelkeit						
11 (1,46)	7 (0,97)	1,51 [0,59; 3,88]	1,51 [0,59; 3,88]	0	0,0000	0,96
PT: Ermüdung (Fatigue)						
11 (1,46)	8 (1,10)	1,33 [0,54; 3,29]	1,33 [0,54; 3,31]	0	0,0000	0,60
PT: Angst						
11 (1,46)	8 (1,10)	1,33 [0,54; 3,27]	1,12 [0,15; 8,47]	74	1,5732	0,05
PT: Hypercholesterinämie						
10 (1,33)	10 (1,38)	0,95 [0,40; 2,28]	0,88 [0,25; 3,17]	43	0,3828	0,19
PT: Asthenie						
10 (1,33)	8 (1,10)	1,20 [0,48; 3,01]	1,19 [0,47; 3,02]	0	0,0000	0,56
PT: Arthralgie						
10 (1,33)	9 (1,24)	1,06 [0,44; 2,59]	1,16 [0,22; 6,19]	64	0,9478	0,09
PT: Parästhesie						
9 (1,19)	10 (1,38)	0,88 [0,36; 2,14]	0,88 [0,36; 2,15]	0	0,0000	0,66
PT: Sinusitis						
8 (1,06)	11 (1,52)	0,71 [0,29; 1,75]	0,71 [0,28; 1,78]	0	0,0000	0,38

Ozanimod 1 mg	IFN β-1a	Effektschätzer		Heterogenität		
n (%)	n (%)	Modell mit festen Effekten RR [95 %-KI]	Modell mit zufälligen Effekten [95 %-KI]	I^2 (%)	tau^2	p-Wert
PT: Atemwegsinfektion						
8 (1,06)	17 (2,35)	0,45 [0,20; 1,05]	0,47 [0,20; 1,09]	0	0,0000	0,35
PT: Husten						
6 (0,80)	11 (1,52)	0,53 [0,20; 1,42]	0,53 [0,20; 1,44]	0	0,0000	0,62
PT: Hypoästhesie						
5 (0,66)	10 (1,38)	0,48 [0,16; 1,40]	0,49 [0,17; 1,46]	0	0,0000	0,50
PT: Anämie						
5 (0,66)	12 (1,66)	0,42 [0,15; 1,13]	0,43 [0,12; 1,57]	14	0,2063	0,28

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede in einem PT sind hellgrau hinterlegt.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Tabelle 4-81 zeigt die Aufteilung der UE nach Bevorzugtem Begriff (PT). Entsprechend der Vorgaben im Nutzendossier wurden in der Aufstellung ausschließlich PT berücksichtigt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren (vgl. Tabelle 4-79).

Häufigstes UE auf Ebene der PT war unter Ozanimod „Nasopharyngitis“ (9,0 %), gefolgt von „Kopfschmerz“ (7,7 %) und „Grippeähnliche Erkrankung“ (4,9 %), während Patienten im IFN-β-1a-Arm am häufigsten von „Grippeähnlicher Erkrankung“ (52,4 %), „Nasopharyngitis“ (9,0 %) und „Kopfschmerz“ (8,0 %) berichteten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a wurden in den PT „Grippeähnliche Erkrankung“, „Fieber“, „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ beobachtet.

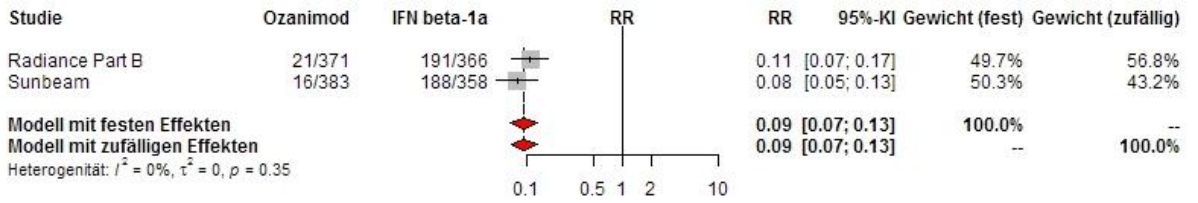

Abbildung 4-89: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Grippeähnliche Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich des PT „Grippeähnliche Erkrankung“ (vgl. Abbildung 4-89) ergab sich eine erhebliche Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von Ozanimod von 91 % (RR [95 %-KI]: 0,09 [0,07; 0,13]).

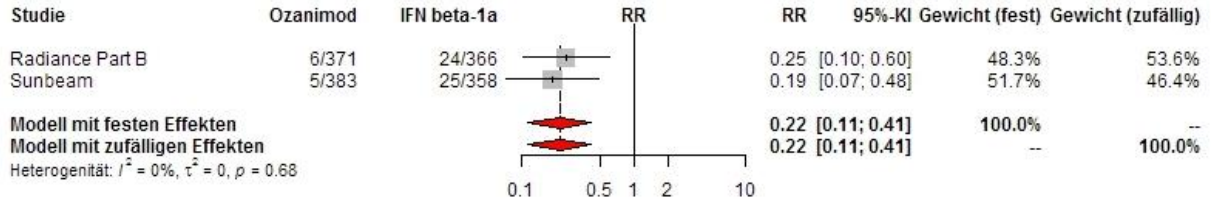

Abbildung 4-90: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Fieber“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich des PT „Fieber“ (vgl. Abbildung 4-90) ergab sich eine deutliche Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von Ozanimod von 78 % (RR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,41]).

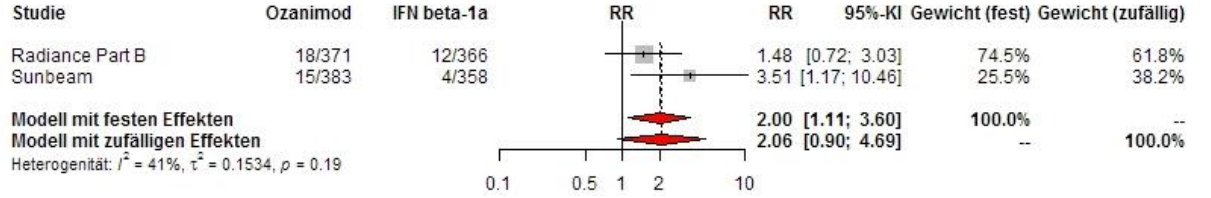

Abbildung 4-91: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich des PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (vgl. Abbildung 4-91) ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von IFN β-1a von 50 % (RR(i) [95 %-KI]: 0,50 [0,28; 0,90], umgedrehte Effektrichtung zur besseren Vergleichbarkeit des Effekts). Es handelt sich bei dem vorliegenden PT um einen Laborparameter und damit um ein nicht patientenrelevantes Ereignis.

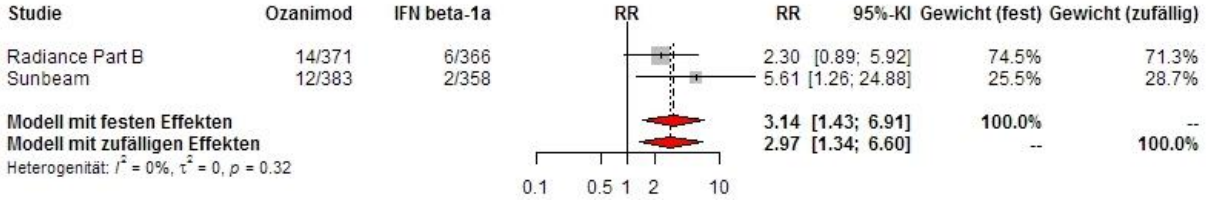

Abbildung 4-92: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich des PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ (vgl. Abbildung 4-92) ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von IFN β-1a von 68 % (RR(i) [95 %-KI]: 0,32 [0,14; 0,70], umgedrehte Effektrichtung zur besseren Vergleichbarkeit

des Effekts). Es handelt sich bei dem vorliegenden PT um einen Laborparameter und damit um ein nicht patientenrelevantes Ereignis.

In den übrigen PT konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

RRMS2

Tabelle 4-82: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Ozanimod 1 mg	IFN β-1a	Effektschätzer		Heterogenität		
n (%)	n (%)	Modell mit festen Effekten RR [95 %-KI]	Modell mit zufälligen Effekten RR [95 %-KI]	I^2 (%)	tau^2	p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
28 (30,77)	33 (28,45)	1,09 [0,71; 1,66]	1,08 [0,71; 1,66]	0	0,0000	0,50
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
14 (15,38)	9 (7,76)	1,99 [0,90; 4,40]	1,99 [0,90; 4,39]	0	0,0000	0,91
SOC: Untersuchungen						
12 (13,19)	7 (6,03)	2,14 [0,88; 5,17]	2,09 [0,85; 5,11]	0	0,0000	0,47
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
11 (12,09)	51 (43,97)	0,27 [0,15; 0,50]	0,28 [0,13; 0,61]	37	0,1181	0,21
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
8 (8,79)	19 (16,38)	0,53 [0,24; 1,15]	0,54 [0,25; 1,18]	0	0,0000	0,40
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
7 (7,69)	10 (8,62)	0,89 [0,35; 2,30]	0,91 [0,18; 4,50]	59	0,7858	0,12

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede in einer SOC sind hellgrau hinterlegt.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*)

Tabelle 4-82 zeigt die Aufteilung der UE nach System-Organ-Klassen (SOC). Entsprechend der Vorgaben im Nutzendossier wurden in der Aufstellung ausschließlich SOC berücksichtigt, die bei mindestens 10 % der Patienten im Ozanimod-Arm bzw. bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten im IFN-β-1a-Arm aufgetreten waren (vgl. Tabelle 4-79).

Im Zeitraum von Randomisierung bis Monat 12 traten im Ozanimod-Arm am häufigsten UE aus den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (30,8 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (15,4 %) und „Untersuchungen“ (13,2 %) auf. Unter IFN β-1a waren „Allgemeine Erkrankungen Beschwerden am Verabreichungsort“ (44,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (28,5 %) und „Erkrankungen des Nervensystems (16,4 %) die häufigsten SOC. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a

wurden in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ beobachtet.

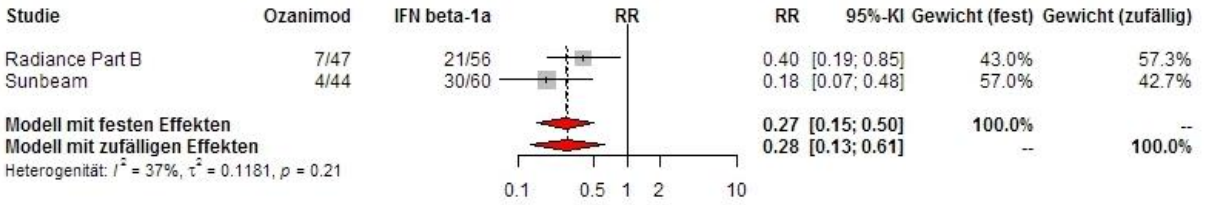

Abbildung 4-93: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (vgl. Abbildung 4-93) ergab sich eine erhebliche Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von Ozanimod von 73 % (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,50]).

In den übrigen SOC konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Ozanimod 1 mg	IFN β-1a	Effektschätzer		Heterogenität		
n (%)	n (%)	Modell mit festen Effekten [95% KI]	Modell mit zufälligen Effekten [95% KI]	I^2 (%)	tau^2	p-Wert
PT: grippeähnliche Erkrankung						
3 (3,30)	42 (36,21)	0,10 [0,04; 0,30]	0,10 [0,01; 1,24]	66	2,3049	0,09

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Statistisch signifikante Unterschiede in einem PT sind hellgrau hinterlegt.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

Tabelle 4-87 zeigt die Aufteilung der UE nach Bevorzugtem Begriff (PT). Entsprechend der Vorgaben im Nutzendossier wurden in der Aufstellung ausschließlich PT berücksichtigt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren (vgl. Tabelle 4-79).

Das einzige UE auf Ebene der PT, dass die zuvor genannte Grenze zur Darstellung der UE überschritten hatte, war „Grippeähnliche Erkrankung“. In diesem PT wurde zudem ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

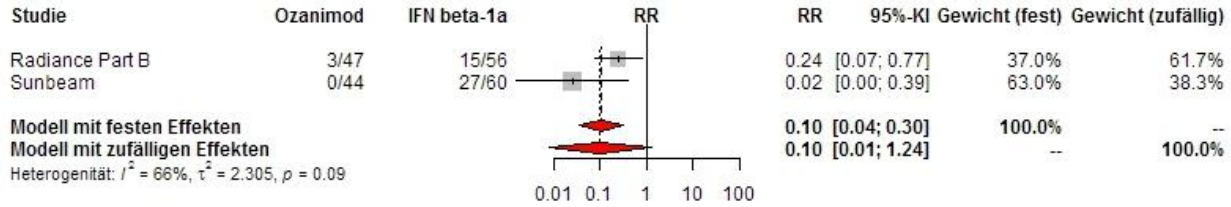

Abbildung 4-94: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT „Grippeähnliche Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Bezüglich des PT „Grippeähnliche Erkrankung“ (vgl. Abbildung 4-89) ergab sich eine erhebliche Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von Ozanimod von 90 % (RR [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,30]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Anteil Patienten mit mindestens einem SUE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 253, IPD-Meta-Analyse: S. 257) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Differenzierung nach SOC bzw. PT (S. 258) Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** Ein SUE war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich. • Es ist lebensbedrohlich. • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung. • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts. • Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler. • Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis, z. B. wenn es einer medizinischen Intervention bedarf, um eines der vorgenannten Kriterien zu vermeiden. Zur Definition der UE siehe Tabelle 4-73. Unkomplizierte Fälle eines Schubes oder einer MS-Erkrankungsprogression, die einen stationären Aufenthalt notwendig machten, wurden nicht als SUE berichtet, es sei denn, es lagen noch weitere Diagnosen oder Kriterien für eine Einstufung als SUE vor. ***Sensitivitätsanalysen*** Nicht zutreffend. ***Nebenanalysen*** *Differenzierung nach SOC und PT* Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der SUE nach SOC und PT entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1. Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen SOC bzw. des jeweiligen PT. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt. **Imputation/Zensierung** Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.

	Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt. IPD: Individuelle Patientendaten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (*Preferred Term*); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-86: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	**Monat 24**	**Monat 12**	**EOT**	**Monat 12**
RRMS1					
Anteil Patienten mit mindestens einem SUE	=	=	=	=	=
RRMS2					
Anteil Patienten mit mindestens einem SUE	=	=	=	=	=

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden
Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.
EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Radiance Part B

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	371	15 (4,0)	366	12 (3,3)	1,23 [0,59; 2,60]	1,24 [0,57; 2,69]	0,01 [−0,02; 0,03]	0,5810
Monat 24	371	24 (6,5)	366	25 (6,8)	0,95 [0,55; 1,63]	0,94 [0,53; 1,68]	−0,00 [−0,04; 0,03]	0,8439

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 2								
Monat 12	47	0 (0,0)	56	2 (3,6)	0,24 [0,01; 4,83][2]	0,23 [0,01; 4,90][2]	−0,04 [−0,08; 0,01][2]	0,1929
Monat 24	47	3 (6,4)	56	2 (3,6)	1,79 [0,31; 10,25]	1,84 [0,29; 11,51]	0,03 [−0,06; 0,11]	0,5105

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
[2]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei 15 Patienten (4,0 %) im Ozanimod-Arm und bei 12 Patienten (3,3 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,23 [0,59; 2,60] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 1 % [−2; 3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,5810).

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 24 Patienten (6,5 %) im Ozanimod-Arm und bei 25 Patienten (6,8 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,95 [0,55; 1,63] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−4; 3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,8439).

RRMS2

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei keinem Patienten im Ozanimod-Arm und bei 2 Patienten (3,6 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,24 [0,01; 4,83] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −4 % [−8; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,1929).

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 3 Patienten (6,4 %) im Ozanimod-Arm und bei 2 Patienten (3,6 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,79 [0,31; 10,25] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 3 % [−6; 11]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,5105).

Sunbeam

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	383	10 (2,6)	358	8 (2,2)	1,17 [0,47; 2,93]	1,17 [0,46; 3,01]	0,00 [−0,02; 0,03]	0,7397
EOT	383	10 (2,6)	358	10 (2,8)	0,93 [0,39; 2,22]	0,93 [0,38; 2,27]	−0,00 [−0,03; 0,02]	0,8784
RRMS 2								
Monat 12	44	3 (6,8)	60	1 (1,7)	4,09 [0,44; 38,03]	4,32 [0,43; 42,97]	0,05 [−0,03; 0,13]	0,1792
EOT	44	3 (6,8)	60	1 (1,7)	4,09 [0,44; 38,03]	4,32 [0,43; 42,97]	0,05 [−0,03; 0,13]	0,1792

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
EOT: End-of-Treatment; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei 10 Patienten (2,6 %) im Ozanimod-Arm und bei 8 Patienten (2,2 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,17 [0,47; 2,93] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−2; 3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,7397).

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis EOT war in der gleichen Studie bei 10 Patienten (2,6 %) im Ozanimod-Arm und bei 10 Patienten (2,8 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,93 [0,39; 2,22] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−3; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,8784).

RRMS2

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei 3 Patienten (6,8 %) im Ozanimod-Arm und bei 1 Patienten (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 4,09 [0,44; 38,03] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 5 % [−3; 13]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,1792).

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis EOT war in der gleichen Studie bei 3 Patienten (6,8 %) im Ozanimod-Arm und bei 1 Patienten (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 4,09 [0,44; 38,03] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 5 % [−3; 13]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,1792).

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-89). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-89: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Anteil Patienten mit mindestens einem SUE	
RRMS1	0,93
RRMS2	0,13
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Hauptanalyse

RRMS1

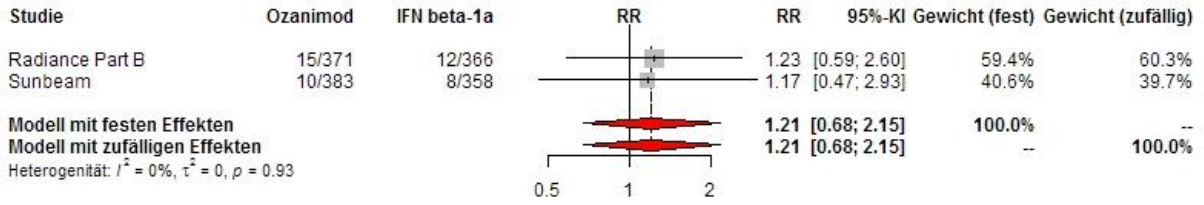

Abbildung 4-95: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 12 war bei 25 Patienten (3,3 %) im Ozanimod-Arm und bei 20 Patienten (2,8 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,21 [0,68; 2,15]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Auf eine zusätzliche Bereinigung der Gesamtrate der SUE wurde verzichtet, da im Zeitraum bis 12 Monate nur bei 2 Patienten in RRMS1 (beide im IFN-β-1a-Arm) ein UE mit dem PT „Multiple Sklerose Rezidiv“ aufgetreten ist (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Bei beiden Ereignissen handelte es sich um SUE.

RRMS2

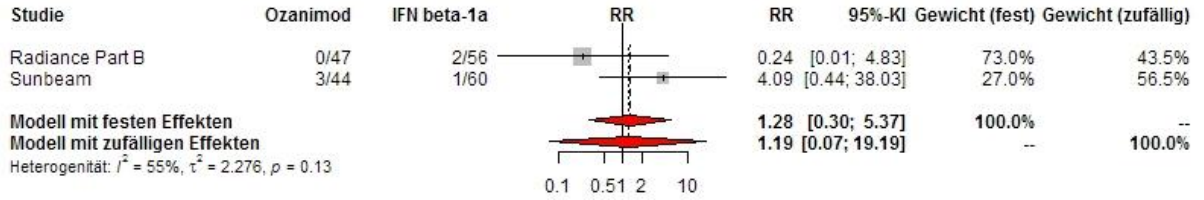

Abbildung 4-96: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Monat 12 war bei 3 Patienten (3,3 %) im Ozanimod-Arm und bei 3 Patienten (2,6 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein SUE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,28 [0,30; 5,37]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Auf eine zusätzliche Bereinigung der Gesamtrate der SUE wurde verzichtet, da im Zeitraum bis 12 Monate nur bei 1 Patienten in RRMS2 (im IFN-β-1a-Arm) ein UE mit dem PT „Multiple Sklerose Rezidiv“ aufgetreten ist (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Bei diesem Ereignis handelte es sich um ein SUE.

Nebenanalysen

Differenzierung nach SOC bzw. PT

Die folgende Tabelle 4-79 zeigt in einer Übersicht die Bestimmung des Grenzwerts für die Darstellung von SOC und PT aus den Vorgaben des G-BA für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“. Für den Grenzwert herangezogen wird dasjenige Kriterium, dass in einer geringeren Patientenzahl resultiert (grau hinterlegt).

Tabelle 4-90: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der SUE nach SOC und PT

Therapiearm	**N**	**Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der SUE nach SOC und PT**		
		5 %	**10 Patienten UND 1 %**	
			10 Patienten	**1 %**
RRMS1				
Ozanimod	754	38	10	7
			= 10	
IFN β-1a	724	36	10	7
			= 10	
RRMS2				
Ozanimod	91	5	10	1
			= 10	
IFN β-1a	116	6	10	1
			= 10	

IFN: Interferon; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

RRMS1

In Teilpopulation RRMS1 war bei insgesamt nur 3,3 % bzw. 2,8 % der Patienten ein SUE aufgetreten (vgl. Abbildung 4-95). Auf Ebene der SOC oder der PT überschreitet keines der beobachteten SUE den vorgegebenen Grenzwert zur Darstellung von 10 Patienten und 1 % Ereignissen in einem Studienarm.

RRMS2

In Teilpopulation RRMS2 war bei insgesamt nur 3,3 % bzw. 2,6 % der Patienten ein SUE aufgetreten (vgl. Abbildung 4-96). Damit überschreitet keines der SUE auf Ebene der SOC oder der PT den vorgegebenen Grenzwert zur Darstellung von 5 % Ereignissen in einem Studienarm.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Schwere unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE von erster Dosis der Studienmedikation bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 262, IPD-Meta-Analyse: S. 265) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Differenzierung nach SOC bzw. PT (S. 266) Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** Schwere UE waren definiert als jegliches UE mit einer Intensität, die es dem Patienten nicht mehr erlaubte, zu arbeiten oder seinen üblichen Aktivitäten nachzugehen (zur Definition der UE siehe Tabelle 4-73). Schwere UE entsprechen in ihrer Intensität in etwa Grad 3 der CTCAE-Klassifikation, wobei ein höherer CTCAE-Grad möglich wäre, wenn es sich bei dem schweren UE gleichzeitig um ein SUE handelt (die Definition der SUE entspricht im Wesentlichen der Definition von Grad 4 der CTCAE-Klassifikation). Die Einstufung der Intensität eines UEs erfolgte durch den Prüfarzt. ***Sensitivitätsanalysen*** Nicht zutreffend. ***Nebenanalysen*** *Differenzierung nach SOC und PT* Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der schweren UE nach SOC und PT entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1. Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen SOC bzw. des jeweiligen PT. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt. **Imputation/Zensierung** Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IPD: Individuelle Patientendaten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (*Preferred Term*); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-93: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS1					
Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE	=	=	=	=	=

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS2					
Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE	=	=	=	=	=

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); UE: Unerwünschtes Ereignis

Radiance Part B

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	371	6 (1,6)	366	11 (3,0)	0,54 [0,20; 1,44]	0,53 [0,19; 1,45]	−0,01 [−0,04; 0,01]	0,2097
Monat 24	371	13 (3,5)	366	15 (4,1)	0,85 [0,41; 1,77]	0,85 [0,40; 1,81]	−0,01 [−0,03; 0,02]	0,6733
RRMS 2								
Monat 12	47	0 (0,0)	56	4 (7,1)	0,13 [0,01; 2,39][2]	0,12 [0,01; 2,34][2]	−0,07 [−0,14; 0,00][2]	0,0629
Monat 24	47	1 (2,1)	56	4 (7,1)	0,30 [0,03; 2,57]	0,28 [0,03; 2,62]	−0,05 [−0,13; 0,03]	0,2404

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
[2]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei 6 Patienten (1,6 %) im Ozanimod-Arm und bei 11 Patienten (3,0 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,54 [0,20; 1,44] sowie einer absoluten RD

[95 %-KI] von −1 % [−4; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,2097).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 13 Patienten (3,5 %) im Ozanimod-Arm und bei 15 Patienten (4,1 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,85 [0,41; 1,77] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −1 % [−3; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,6733).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei keinem Patienten im Ozanimod-Arm und bei 4 Patienten (7,1 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,13 [0,01; 2,39] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −7 % [−14; 0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,0629).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 1 Patienten (2,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 4 Patienten (7,1 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,30 [0,03; 2,57] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −5 % [−13; 3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,2404).

Sunbeam

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	383	4 (1,0)	358	8 (2,2)	0,47 [0,14; 1,54]	0,46 [0,14; 1,55]	−0,01 [−0,03; 0,01]	0,1999
EOT	383	5 (1,3)	358	8 (2,2)	0,58 [0,19; 1,77]	0,58 [0,19; 1,79]	−0,01 [−0,03; 0,01]	0,3360
RRMS 2								
Monat 12	44	2 (4,5)	60	1 (1,7)	2,73 [0,26; 29,14]	2,81 [0,25; 32,00]	0,03 [−0,04; 0,10]	0,3885
EOT	44	2 (4,5)	60	1 (1,7)	2,73 [0,26; 29,14]	2,81 [0,25; 32,00]	0,03 [−0,04; 0,10]	0,3885

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
EOT: End-of-Treatment; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei 4 Patienten (1,0 %) im Ozanimod-Arm und bei 8 Patienten (2,2 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,47 [0,14; 1,54] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −1 % [−3; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,1999).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT war in der gleichen Studie bei 5 Patienten (1,3 %) im Ozanimod-Arm und bei 8 Patienten (2,2 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,58 [0,19; 1,77] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −1 % [−3; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,3360).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei 2 Patienten (4,5 %) im Ozanimod-Arm und bei 1 Patienten (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 2,73 [0,26; 29,14] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 3 % [−4; 10]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,3885).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT war in der gleichen Studie bei 2 Patienten (4,5 %) im Ozanimod-Arm und bei 1 Patienten (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 2,73 [0,26; 29,14] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 3 % [−4; 10]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,3885).

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig

überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-96). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-96: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE	
RRMS1	0,86
RRMS2	0,10
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Hauptanalyse

RRMS1

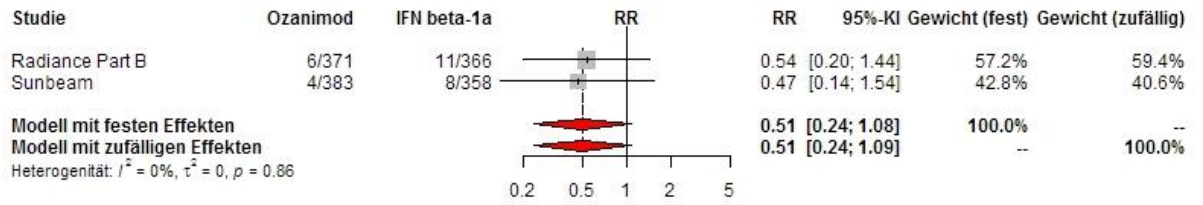

Abbildung 4-97: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 10 Patienten (1,3 %) im Ozanimod-Arm und bei 19 Patienten (2,6 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,51 [0,24; 1,08]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Auf eine zusätzliche Bereinigung der Gesamtrate der schweren UE wurde verzichtet, da im Zeitraum bis 12 Monate nur bei 2 Patienten in RRMS1 (beide im IFN-β-1a-Arm) ein UE mit

dem PT „Multiple Sklerose Rezidiv“ aufgetreten ist (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Bei beiden Ereignissen handelte es sich um schwere UE.

RRMS2

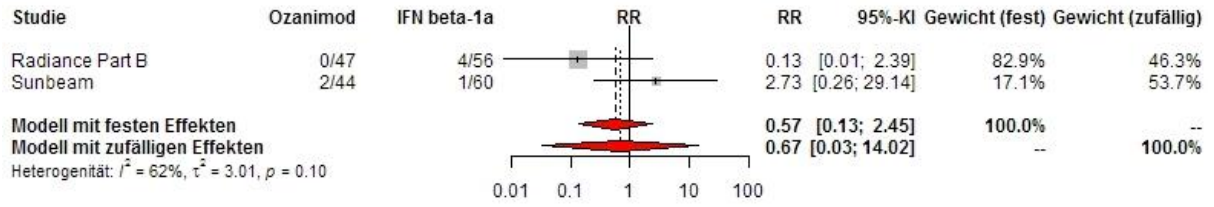

Abbildung 4-98: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 2 Patienten (2,2 %) im Ozanimod-Arm und bei 5 Patienten (4,3 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,57 [0,13; 2,45]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Auf eine zusätzliche Bereinigung der Gesamtrate der schweren UE wurde verzichtet, da im Zeitraum bis 12 Monate nur bei 1 Patienten in RRMS2 (im IFN-β-1a-Arm) ein UE mit dem PT „Multiple Sklerose Rezidiv“ aufgetreten ist (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Bei diesem Ereignis handelte es sich nicht um ein schweres UE.

Nebenanalysen

Differenzierung nach SOC bzw. PT

Die folgende Tabelle 4-79 zeigt in einer Übersicht die Bestimmung des Grenzwerts für die Darstellung von SOC und PT aus den Vorgaben des G-BA für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“. Für den Grenzwert herangezogen wird dasjenige Kriterium, dass in einer geringeren Patientenzahl resultiert (grau hinterlegt).

Tabelle 4-97: Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der schweren UE nach SOC und PT

Therapiearm	**N**	**Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der schweren UE nach SOC und PT**		
		5 %	**10 Patienten UND 1 %**	
			10 Patienten	**1 %**
RRMS1				
Ozanimod	754	38	10	7
			= 10	
IFN β-1a	724	36	10	7

Therapiearm	**N**	**Kriterien zur Bestimmung des Grenzwerts zur Darstellung der schweren UE nach SOC und PT**		
		5 %	**10 Patienten UND 1 %**	
			10 Patienten	**1 %**
			= 10	
RRMS2				
Ozanimod	91	5	10	1
			= 10	
IFN β-1a	116	6	10	1
			= 10	
IFN: Interferon; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); UE: Unerwünschte Ereignisse				

RRMS1

In Teilpopulation RRMS1 war bei insgesamt nur 1,3 % bzw. 2,6 % der Patienten ein schweres UE aufgetreten (vgl. Abbildung 4-97). Auf Ebene der SOC oder der PT überschreitet keines der beobachteten schweren UE den vorgegebenen Grenzwert zur Darstellung von 10 Patienten und 1 % Ereignissen in einem Studienarm.

RRMS2

In Teilpopulation RRMS2 war bei insgesamt nur 2,1 % bzw. 4,3 % der Patienten ein schweres UE aufgetreten (vgl. Abbildung 4-98). Damit überschreitet keines der schweren UE auf Ebene der SOC oder der PT den vorgegebenen Grenzwert zur Darstellung von 5 % Ereignissen in einem Studienarm.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE von erster Dosis der Studienmedikation bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 270, IPD-Meta-Analyse: S. 273) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Differenzierung nach SOC bzw. PT (S. 274) Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** In der Analyse wurden sämtliche Patienten erfasst, die aufgrund des Auftretens eines UE die Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig abbrachen. ***Sensitivitätsanalysen*** Nicht zutreffend. ***Nebenanalysen*** *Differenzierung nach SOC und PT* Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der Therapieabbrüche wegen UE nach SOC und PT entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1. Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen SOC bzw. des jeweiligen PT. Die Darstellung erfolgt rein deskriptiv. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt. **Imputation/Zensierung** Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.
Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt.	
IPD: Individuelle Patientendaten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (*Preferred Term*); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen 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
Radiance Part B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sunbeam	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-100: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS1					
Anteil der Patienten mit Therapie-abbruch wegen einem UE	=	=	=	=	=

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS2					
Anteil der Patienten mit Therapie-abbruch wegen einem UE	=	=	=	=	=

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); UE: Unerwünschtes Ereignise

Radiance Part B

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	371	8 (2,2)	366	11 (3,0)	0,72 [0,29; 1,76]	0,71 [0,28; 1,79]	−0,01 [−0,03; 0,01]	0,4674
Monat 24	371	11 (3,0)	366	13 (3,5)	0,83 [0,38; 1,84]	0,83 [0,37; 1,88]	−0,01 [−0,03; 0,02]	0,6537
RRMS 2								
Monat 12	47	0 (0,0)	56	4 (7,1)	0,13 [0,01; 2,39][2]	0,12 [0,01; 2,34][2]	−0,07 [−0,14; 0,00][2]	0,0629
Monat 24	47	1 (2,1)	56	4 (7,1)	0,30 [0,03; 2,57]	0,28 [0,03; 2,62]	−0,05 [−0,13; 0,03]	0,2404

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
[2]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 brachen in der Studie Radiance Part B 8 Patienten (2,2 %) im Ozanimod-Arm und 11 Patienten (3,0 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,72 [0,29; 1,76] sowie einer absoluten RD

[95 %-KI] von −1 % [−3; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,4674).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 brachen in der gleichen Studie 11 Patienten (3,0 %) im Ozanimod-Arm und bei 13 Patienten (3,5 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,83 [0,38; 1,84] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −1 % [−3; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,6537).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 brachen in der Studie Radiance Part B kein Patient im Ozanimod-Arm und 4 Patienten (7,1 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,13 [0,01; 2,39] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −7 % [−14; 0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,0629).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 brachen in der gleichen Studie 1 Patient (2,1 %) im Ozanimod-Arm und 4 Patienten (7,1 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,30 [0,03; 2,57] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −5 % [−13; 3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,2404).

Sunbeam

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen einem unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	383	10 (2,6)	358	12 (3,4)	0,78 [0,34; 1,78]	0,77 [0,33; 1,81]	−0,01 [−0,03; 0,02]	0,5529
EOT	383	10 (2,6)	358	12 (3,4)	0,78 [0,34; 1,78]	0,77 [0,33; 1,81]	−0,01 [−0,03; 0,02]	0,5529
RRMS 2								
Monat 12	44	3 (6,8)	60	2 (3,3)	2,05 [0,36; 11,73]	2,12 [0,34; 13,27]	0,03 [−0,05; 0,12]	0,4141
EOT	44	3 (6,8)	60	3 (5,0)	1,36 [0,29; 6,44]	1,39 [0,27; 7,24]	0,02 [−0,07; 0,11]	0,6958

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
EOT: End-of-Treatment; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 brachen in der Studie Sunbeam 10 Patienten (2,6 %) im Ozanimod-Arm und 12 Patienten (3,4 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,78 [0,34; 1,78] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −1 % [−3; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,5529).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT brachen in der gleichen Studie bei 10 Patienten (2,6 %) im Ozanimod-Arm und 12 Patienten (3,4 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,78 [0,34; 1,78] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −1 % [−3; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,5529).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 brachen in der Studie Sunbeam 3 Patienten (6,8 %) im Ozanimod-Arm und 2 Patienten (3,3 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 2,05 [0,36; 11,73] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 3 % [−5; 12]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,4141).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT brachen in der gleichen Studie bei 3 Patienten (6,8 %) im Ozanimod-Arm und 3 Patienten (5,0 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,36 [0,29; 6,44] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 2 % [−7; 11]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,6958).

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig

überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-103). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-103: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE	
RRMS1	0,90
RRMS2	0,10
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); UE: Unerwünschte Ereignisse	

Hauptanalyse

RRMS1

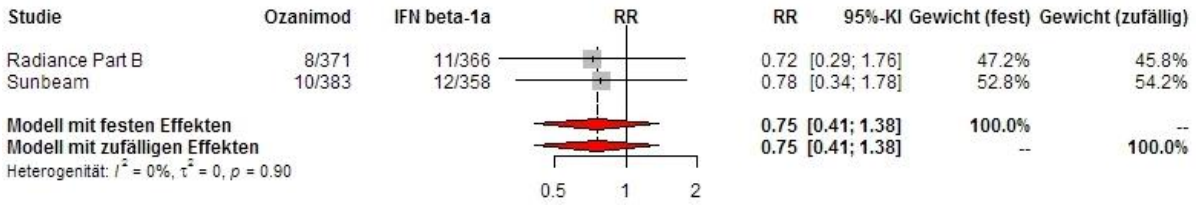

Abbildung 4-99: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 brachen 18 Patienten (2,4 %) im Ozanimod-Arm und 23 Patienten (3,2 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,75 [0,41; 1,38]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

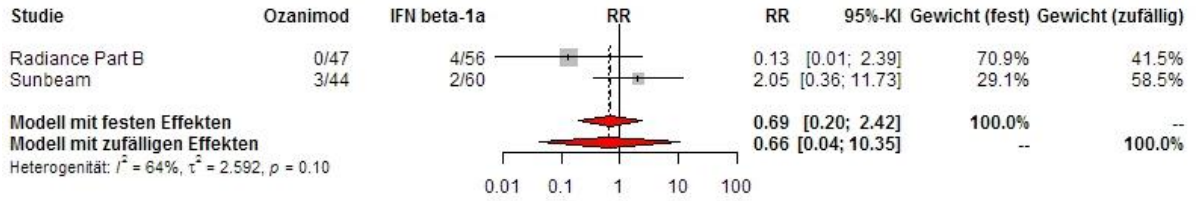

Abbildung 4-100: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 brachen 3 Patienten (3,3 %) im Ozanimod-Arm und 6 Patienten (5,2 %) im IFN-β-1a-Arm die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,69 [0,20; 2,42]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Nebenanalysen

Sensitivitätsanalysen

Differenzierung nach SOC bzw. PT

RRMS1

Tabelle 4-104: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

SOC	Ozanimod 1 mg	IFN β-1a
	n (%)	n (%)
Untersuchungen	8 (1,06)	5 (0,69)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,40)	3 (0,41)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,27)	0 (0,00)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (0,27)	1 (0,14)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,27)	0 (0,00)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,13)	0 (0,00)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,13)	0 (0,00)
Augenerkrankungen	1 (0,13)	2 (0,28)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,00)	1 (0,14)

SOC	Ozanimod 1 mg	IFN β-1a
	n (%)	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,00)	10 (1,38)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,00)	1 (0,14)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population ITT: Intention to treat; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*)		

Tabelle 4-104 zeigt die Aufteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach System-Organ-Klassen (SOC).

Bei den 18 Patienten im Ozanimod-Arm, die im Zeitraum von Randomisierung bis Monat 12 die Therapie aufgrund von UE abgebrochen hatten, wurden UE der SOC „Untersuchungen“ (1,1 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (0,4 %) als häufigste Gründe für den Therapieabbruch dokumentiert. Bei den 23 Patienten unter IFN β-1a waren „Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort“ (1,4 %) und „Untersuchungen“ (0,7 %) die häufigsten SOC, aufgrund derer die Therapie vorzeitig abgebrochen wurde. Wesentliche Unterschiede in der Auftretenswahrscheinlichkeit einzelner UE bestehen bezüglich der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, die der Grund des Therapieabbruchs bei 10 Patienten (1,4 %) unter IFN β-1a war, während aufgrund dessen kein Patient unter Ozanimod die Therapie abgebrochen hatte.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

PT	Ozanimod 1 mg	IFN β-1a
	n (%)	n (%)
Alanin-Aminotransferase erhöht	4 (0,53)	2 (0,28)
Urtikaria	2 (0,27)	0 (0,00)
Kopfschmerz	2 (0,27)	0 (0,00)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (0,27)	0 (0,00)
Rückenschmerzen	2 (0,27)	0 (0,00)
Transaminasen erhöht	1 (0,13)	0 (0,00)
Makulaödem	1 (0,13)	1 (0,14)
Leberfunktionstest anomal	1 (0,13)	2 (0,28)
Reizbarkeit	1 (0,13)	0 (0,00)
Hepatitis toxisch	1 (0,13)	0 (0,00)
Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,13)	0 (0,00)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,13)	0 (0,00)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,13)	0 (0,00)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,13)	2 (0,28)
Angststörung	1 (0,13)	0 (0,00)

PT	Ozanimod 1 mg	IFN β-1a
	n (%)	n (%)
Synkope	0 (0,00)	1 (0,14)
Makulopathie	0 (0,00)	1 (0,14)
Injektionsbedingte Reaktion	0 (0,00)	1 (0,14)
grippeähnliche Erkrankung	0 (0,00)	10 (1,38)
Epilepsie	0 (0,00)	1 (0,14)
Depression	0 (0,00)	1 (0,14)
Hirninfarkt	0 (0,00)	1 (0,14)
Abdominalschmerz	0 (0,00)	1 (0,14)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Bei Patienten konnte mehr als ein PT für den Therapieabbruch kodiert sein. ITT: Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis);		

Tabelle 4-105 zeigt die Aufteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Bevorzugtem Begriff (PT).

Häufigstes UE auf Ebene der PT als Grund für den Therapieabbruch war unter Ozanimod „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (0,5 %), während Patienten im IFN-β-1a-Arm am häufigsten wegen „Grippeähnlicher Erkrankung“ (1,4 %) die Therapie abbrachen. Wesentliche Unterschiede in der Auftretenswahrscheinlichkeit einzelner UE bestehen bezüglich des PT „Grippeähnliche Erkrankung“, die der Grund des Therapieabbruchs bei 10 Patienten (1,4 %) unter IFN β-1a war, während aufgrund dessen kein Patient unter Ozanimod die Therapie abgebrochen hatte.

RRMS2

Tabelle 4-106: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

SOC	Ozanimod 1 mg	IFN β-1a
	n (%)	n (%)
Untersuchungen	1 (1,10)	1 (0,86)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,10)	0 (0,00)
Herzerkrankungen	1 (1,10)	1 (0,86)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,00)	1 (0,86)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,00)	2 (1,72)
Augenerkrankungen	0 (0,00)	1 (0,86)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Bei Patienten konnte mehr als ein PT für den Therapieabbruch kodiert sein. ITT: Intention to treat; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*)		

Tabelle 4-106 zeigt die Aufteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach System-Organ-Klassen (SOC). Mit Ausnahme der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Behandlungsgruppen keine SOC bei mehr als 1 Patienten als Grund des Therapieabbruchs dokumentiert.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE differenziert nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

PT	Ozanimod 1 mg	IFN β-1a
	n (%)	n (%)
Tachykardie supraventrikulär	1 (1,10)	0 (0,00)
subkutaner Abszess	1 (1,10)	0 (0,00)
Zervixabstrich anomal	1 (1,10)	0 (0,00)
Fieber	0 (0,00)	1 (0,86)
Makulaödem	0 (0,00)	1 (0,86)
Makulaloch	0 (0,00)	1 (0,86)
grippeähnliche Erkrankung	0 (0,00)	1 (0,86)
Rückenschmerzen	0 (0,00)	1 (0,86)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,00)	1 (0,86)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,00)	1 (0,86)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population ITT: Intention to treat; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis);		

Tabelle 4-107 zeigt die Aufteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Bevorzugtem Begriff (PT). In beiden Behandlungsgruppen wurde kein PT bei mehr als 1 Patienten als Grund des Therapieabbruchs dokumentiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.11 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Studie	Operationalisierung
Radiance Part B + Sunbeam	**Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse wird die folgende Hauptanalyse dargestellt: • Anteil Patienten mit mindestens einem UESI von erster Dosis der Studienmedikation bis Monat 12 (beide Studien) bzw. Monat 24 (Radiance Part B) (Einzelstudien: S. 281, IPD-Meta-Analyse: S. 284) Zudem werden die folgenden Nebenanalysen ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt: • Differenzierung nach Schweregrad und Schwere o Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI (S. 285) o Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UESI (S. 286) • Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS) (S. 286) Nebenanalysen werden ausschließlich im Kontext der Meta-Analyse dargestellt. **Erhebung des Endpunkts** ***Hauptanalyse*** Folgende Ereignisse wurden als UESI angesehen und sollten entsprechend vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert werden: • Schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen Unter anderem: Tuberkulose und andere bakterielle Infektionen, systemische Pilzinfektionen, virale Infektionen wie z. B. Herpes-Infektionen (einschließlich Herpes zoster und disseminierter Herpes simplex) und parasitäre Infektionen. Nicht schwerwiegende Infektionen (wie z. B. Herpes-simplex-Rezidive der Lippe, unkomplizierte Zystitis, Nagelpilzinfektionen oder geringfügige Hautinfektionen) wurden als UESI nicht berücksichtigt. • Bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore • Kardiale Störungen: o Symptomatische oder therapiebedürftige Bradykardie o Asymptomatische Bradykardie < 35 bpm o 12-Kanal-EKG-Befund mit atrioventrikulärem Block (AV-Block) zweiten oder dritten Grades, Verlängerung des QT-Intervalls (QTcF > 500 ms), asymptomatischen Sinuspausen > 3 s oder jeglichen symptomatischen Sinuspausen, jeglichen Torsade de pointes oder neuen ischämischen Veränderungen • Pulmonale Funktionsstörungen Verringerung des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens (*forced expiration volume in 1 s*, FEV_1), der forcierten Vitalkapazität (FVC) oder der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität auf < 50 % des prognostizierten Werts • Opthalmologische Störungen Beginn eines neuen Makulaödems oder klinisch relevante Verschlechterung eines bestehenden Makulaödems oder einer Verdickung der Makula

- Leberanomalien

  Bestätigte Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder der Aspartat-Aminotransferase (AST) auf > 3 × des oberen Grenzwerts des Normbereichs (*upper limit of normal*, ULN) mit oder ohne Anstieg im Bilirubin. Die Bestätigung des initialen Werts musste innerhalb von 14 Tagen (idealerweise innerhalb von 1 Woche) erfolgen. Werte, die nur zu einem Zeitpunkt erhöht waren, sollten nicht als UESI gewertet werden.

Sensitivitätsanalysen

Nicht zutreffend.

Nebenanalysen

Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der UESI nach SUE und schweren UE.

Die Bewertung des Suizidrisikos erfolgte mit Hilfe der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Die Erhebung der C-SSRS erfolgte zu jedem Untersuchungszeitpunkt und patientenberichtet über ein automatisiertes Telefonsystem (Interactive Voice Response Systems, IVRS).

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt.

Imputation/Zensierung

Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.

Da keine Ereigniszeitanalysen dargestellt werden, ist eine Zensierung von Patienten nicht notwendig.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 identisch und wird daher gemeinsam dargestellt.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AV-Block: atrioventrikulärer Block; bpm: Schläge pro Minute (*beats per minute*); C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; eCRF: elektronische Patientenakte (*electronic case report form*); FEV_1: Einsekundenvolumens (*forced expiration volume in 1 s*); FVC: Forcierte Vitalkapazität; IPD: Individuelle Patientendaten; IVRS: Interactive Voice Response System; UESI: Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse; ULN: Oberer Grenzwert des Normbereichs (upper limit of normal)

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 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse 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
Radiance Part B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sunbeam	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunkts (Einzelstudien + IPD-Meta-Analyse)

Tabelle 4-110: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse“

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS1					
Anteil Patienten mit mindestens einem UESI	=	=	=	=	=

	Radiance Part B		Sunbeam		IPD-Meta-Analyse
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	EOT	Monat 12
RRMS2					
Anteil Patienten mit mindestens einem UESI	=	=	=	=	=

\+ Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ozanimod
− Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IFN β-1a
= Kein statistisch signifikanter Unterschied
/ Keine Daten vorhanden

Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt. Die angegebenen Querverweise führen zur jeweiligen Ergebnistabelle bzw. zum entsprechenden Forest-Plot der IPD-Meta-Analyse.

EOT: End-of-Treatment; IPD: Individuelle Patientendaten; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse

Radiance Part B

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Radiance Part B

Studie: Radiance Part B	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	371	7 (1,9)	366	7 (1,9)	0,99 [0,35; 2,78]	0,99 [0,34; 2,84]	0,00 [−0,02; 0,02]	0,9796
Monat 24	371	14 (3,8)	366	12 (3,3)	1,15 [0,54; 2,45]	1,16 [0,53; 2,54]	0,00 [−0,02; 0,03]	0,7159
RRMS 2								
Monat 12	47	1 (2,1)	56	2 (3,6)	0,60 [0,06; 6,37]	0,59 [0,05; 6,68]	−0,01 [−0,08; 0,05]	0,6658
Monat 24	47	2 (4,3)	56	2 (3,6)	1,19 [0,17; 8,14]	1,20 [0,16; 8,86]	0,01 [−0,07; 0,08]	0,8587

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei 7 Patienten (1,9 %) im Ozanimod-Arm und bei 7 Patienten (1,9 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,99 [0,35; 2,78] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−2; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,9796).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 14 Patienten (3,8 %) im Ozanimod-Arm und bei 12 Patienten (3,3 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,15 [0,54; 2,45] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−2; 3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,7159).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Radiance Part B bei 1 Patienten (2,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 2 Patienten (3,6 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,60 [0,06; 6,37] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −1 % [−8; 5]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,6658).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 24 war in der gleichen Studie bei 2 Patienten (4,3 %) im Ozanimod-Arm und bei 2 Patienten (3,6 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,19 [0,17; 8,14] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 1 % [−7; 8]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,8587).

Sunbeam

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sunbeam

Studie: Sunbeam	Ozanimod 1 mg		IFN β-1a		Ozanimod 1 mg vs. IFN β-1a			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert[1]
RRMS 1								
Monat 12	383	7 (1,8)	358	5 (1,4)	1,31 [0,42; 4,09]	1,31 [0,41; 4,18]	0,00 [−0,01; 0,02]	0,6425
EOT	383	7 (1,8)	358	5 (1,4)	1,31 [0,42; 4,09]	1,31 [0,41; 4,18]	0,00 [−0,01; 0,02]	0,6425
RRMS 2								
Monat 12	44	0 (0,0)	60	2 (3,3)	0,27 [0,01; 5,51][2]	0,26 [0,01; 5,61][2]	−0,03 [−0,08; 0,01][2]	0,2236
EOT	44	0 (0,0)	60	3 (5,0)	0,19 [0,01; 3,66][2]	0,18 [0,01; 3,67][2]	−0,05 [−0,11; 0,01][2]	0,1342

[1]) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

[2]) Modell ohne Stratifikations-Faktoren

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Statistisch signifikante Unterschiede sind hellgrau hinterlegt.
EOT: End-of-Treatment; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

RRMS1

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei 7 Patienten (1,8 %) im Ozanimod-Arm und bei 5 Patienten (1,4 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,31 [0,42; 4,09] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−1; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,6425).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT war in der gleichen Studie bei 7 Patienten (1,8 %) im Ozanimod-Arm und bei 5 Patienten (1,4 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,31 [0,42; 4,09] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von 0 % [−1; 2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,6425).

RRMS2

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in der Studie Sunbeam bei keinem Patienten im Ozanimod-Arm und bei 2 Patienten (3,3 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,27 [0,01; 5,51] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −3 % [−8; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,2236).

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis EOT war in der gleichen Studie bei keinem Patienten im Ozanimod-Arm und bei 3 Patienten (5,0 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,19 [0,01; 3,66] sowie einer absoluten RD [95 %-KI] von −5 % [−11; 1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (CMH-Test: p = 0,1342).

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.

Die beiden relevanten Studien Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Die Daten der beiden Studien stehen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von

spezifischem Interesse“ auf Patientenebene vollständig zur Verfügung und auch bezüglich der Operationalisierung bestehen keine Unterschiede zwischen den Studien.

Die Heterogenität der IPD-Meta-Analyse wurde mit Hilfe des Cochrans-Q-Test überprüft (vgl. Tabelle 4-113). Das Ergebnis dieses Heterogenitätstests liegt für beide Teilpopulationen über der vordefinierten Schwelle von 0,05, d. h. es liegt keine bzw. höchstens eine geringfügige Heterogenität der Studien vor.

Demnach ist eine IPD-Meta-Analyse der Studienergebnisse für diesen Endpunkt uneingeschränkt möglich.

Tabelle 4-113: Heterogenität der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse“

Analyse / Teilpopulation	**p-Wert Cochrans Q-Test**
Anteil der Patienten mit mindestens einem UESI	
RRMS1	0,72
RRMS2	0,69
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse	

Hauptanalyse

RRMS1

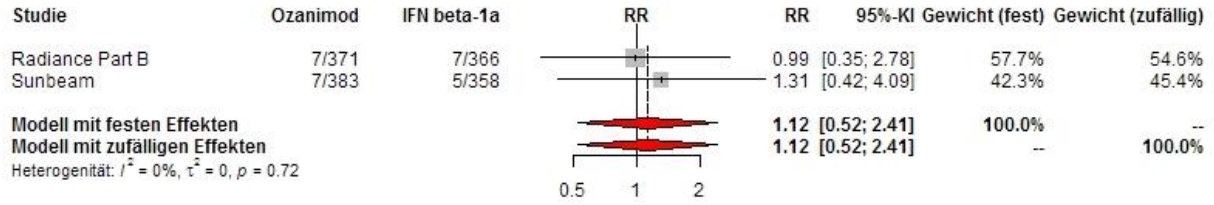

Abbildung 4-101: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 14 Patienten (1,9 %) im Ozanimod-Arm und bei 12 Patienten (1,7 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,12 [0,52; 2,41]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

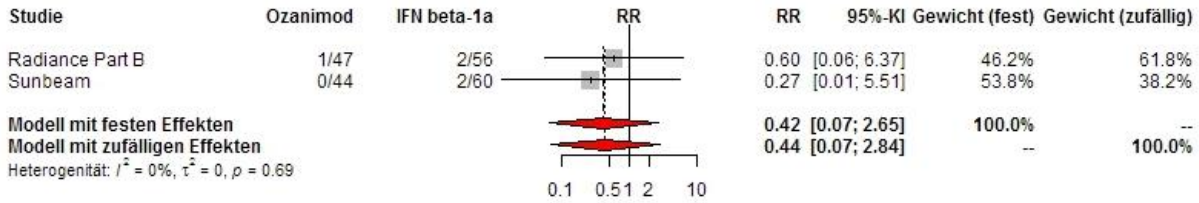

Abbildung 4-102: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 1 Patienten (1,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 4 Patienten (3,4 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,42 [0,07; 2,65]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Nebenanalysen

Differenzierung nach Schweregrad und Schwere

Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI

RRMS1

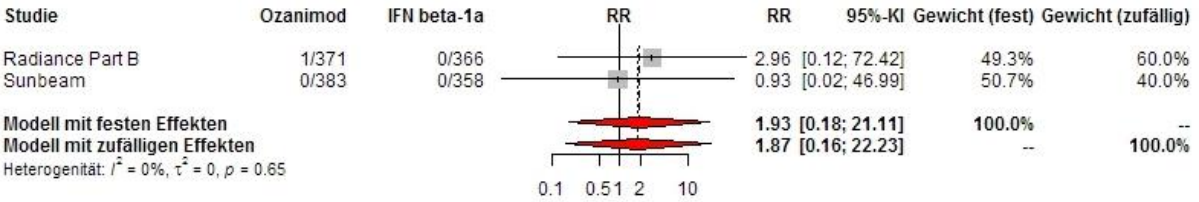

Abbildung 4-103: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 1 Patienten (0,1 %) im Ozanimod-Arm und bei keinem Patienten im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schwerwiegendes UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 1,93 [0,18; 21,11]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

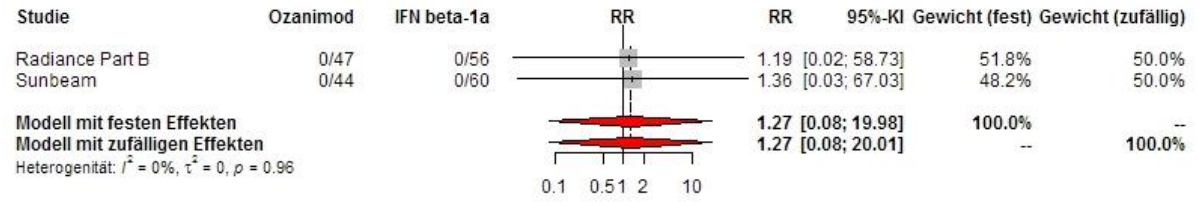

Abbildung 4-104: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in beiden Behandlungsarmen kein schwerwiegendes UESI aufgetreten.

Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UESI

RRMS1

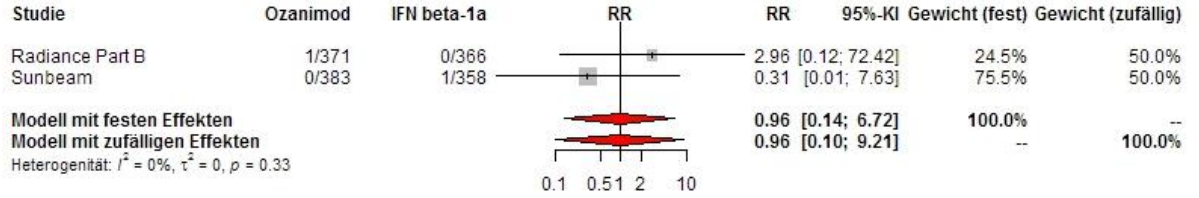

Abbildung 4-105: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war bei 1 Patienten (0,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 1 Patienten (0,1 %) im IFN-β-1a-Arm mindestens ein schweres UESI aufgetreten. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,96 [0,14; 6,72]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

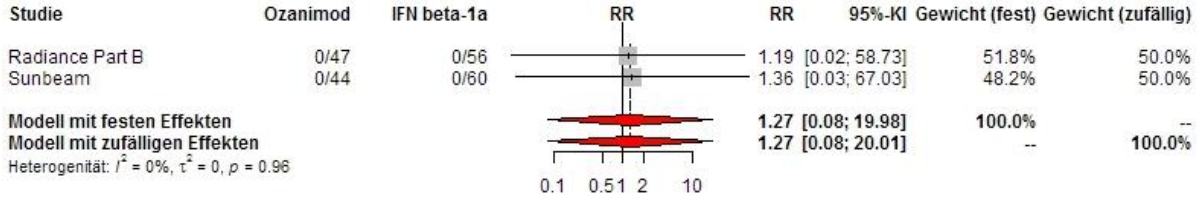

Abbildung 4-106: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Monat 12 war in beiden Behandlungsarmen kein schweres UESI aufgetreten.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten (C-SSRS)

RRMS1

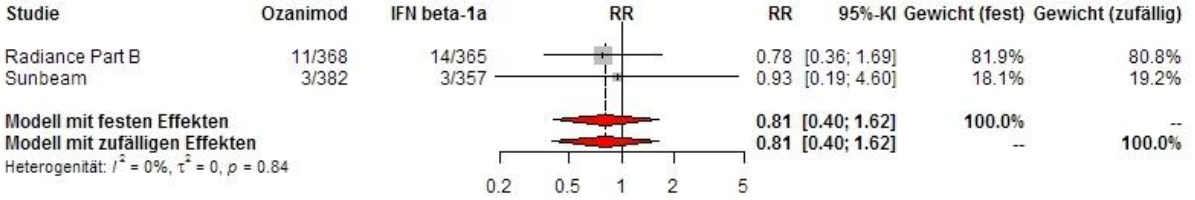

Abbildung 4-107: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten im C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Monat 12 wurden bei 14 Patienten (1,9 %) im Ozanimod-Arm und 17 Patienten (2,4 %) im IFN-β-1a-Arm Suizidgedanken oder suizidales Verhalten beobachtet. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,81 [0,40; 1,62]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

RRMS2

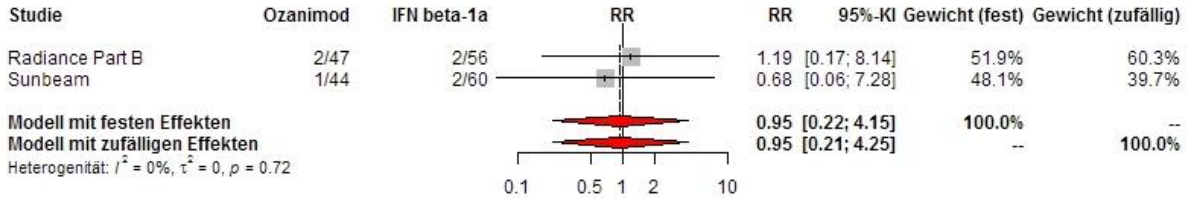

Abbildung 4-108: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten im C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Zeitraum von der Randomisierung bis Monat 12 wurden bei 3 Patienten (3,3 %) im Ozanimod-Arm und 4 Patienten (3,4 %) im IFN-β-1a-Arm Suizidgedanken oder suizidales Verhalten beobachtet. Dies entspricht einer RR [95 %-KI] im Vergleich von Ozanimod zu IFN β-1a von 0,95 [0,22; 4,15]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von

einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [22]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

[16] unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-114: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen (IPD-Meta-Analyse)

Endpunkt (Radiance Part B, Sunbeam)	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Gewicht zu Baseline**	**Abstammung**	**Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr**	**EDSS-Score zu Baseline**	**GdE-Läsionen zu Baseline**	**Vorherige Behandlung mit DMT**
Mortalität	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsschübe	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behinderungsprogression (MSFC)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Sämtliche Subgruppenanalysen werden sowohl für die Teilpopulation RRMS1 als auch die Teilpopulation RRMS2 durchgeführt.

DMT: Verlaufsmodifizierende Therapie (*disease modifying therapy*); EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SF-36: Short Form 36

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-115 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse in Teilpopulation RRMS1

Endpunkt (IPD-Meta-Analyse)	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Gewicht zu Baseline**	**Abstammung**	**Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr**	**EDSS-Score zu Baseline**	**GdE-Läsionen zu Baseline**	**Vorherige Behandlung mit DMT**
Mortalität									
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Krankheitsschübe									
ARR	0,454	0,906	0,920	0,813	1,000	0,571	0,099	0,525	0,939
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS									
Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten	0,660	0,692	0,967	0,731	1,000	0,816	0,307	0,958	0,517
Behinderungsprogression (MSFC)									
Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline	0,133	0,872	0,623	0,573	0,570	0,660	**0,050**	0,797	**0,029**
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline	0,187	0,488	0,856	0,609	0,215	0,783	0,101	0,882	0,101
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline	0,116	0,227	0,652	0,709	0,775	0,836	0,074	0,603	**0,007**
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline	0,933	0,411	0,268	0,271	0,607	0,212	0,786	0,296	0,163
Veränderung des PASAT-3-Scores seit Baseline (nur Radiance Part B, 12 Monate)	0,341	0,574	0,796	0,477	0,797	0,962	0,979	0,319	0,738
Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline (nur Sunbeam)	0,931	0,648	0,812	0,860	0,291	0,129	0,337	0,603	0,331
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline	0,891	0,215	0,985	0,581	0,708	0,461	0,931	0,679	0,782

Endpunkt (IPD-Meta-Analyse)	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Gewicht zu Baseline**	**Abstammung**	**Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr**	**EDSS-Score zu Baseline**	**GdE-Läsionen zu Baseline**	**Vorherige Behandlung mit DMT**
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54									
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline	0,106	0,418	0,916	0,390	0,994	0,527	0,779	0,550	0,794
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline	0,336	0,268	0,869	0,503	0,645	0,622	0,992	0,676	0,682
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36									
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline	0,495	0,356	0,801	0,745	0,930	**0,005**	0,664	0,216	0,596
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline	0,934	0,115	0,939	0,453	0,902	0,822	0,445	0,852	0,780
Unerwünschte Ereignisse									
Anteil Patienten mit mindestens einem UE	0,293	0,607	0,319	0,556	0,648	0,072	**0,039**	0,778	0,086
Anteil Patienten mit mindestens einem UE der SOC Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort	0,552	0,067	**0,008**	0,280	0,281	0,303	0,884	0,119	0,352
Anteil Patienten mit mindestens einem UE der SOC Untersuchungen	0,882	0,915	0,679	0,829	0,928	0,262	0,356	0,374	0,465
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT Grippeähnliche Erkrankung	0,831	0,281	0,434	0,160	0,338	0,188	0,494	0,062	0,362
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT Fieber	0,235	0,126	0,999	0,313	0,138	0,353	0,841	0,953	0,691
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht	0,269	0,338	0,245	0,238	0,773	0,792	0,750	0,653	0,260

Endpunkt (IPD-Meta-Analyse)	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Gewicht zu Baseline**	**Abstammung**	**Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr**	**EDSS-Score zu Baseline**	**GdE-Läsionen zu Baseline**	**Vorherige Behandlung mit DMT**
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0,673	0,621	0,096	0,909	0,572	0,961	0,768	0,173	0,775
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
Anteil Patienten mit mindestens einem SUE	0,374	0,796	0,475	0,372	0,871	0,610	0,596	0,754	0,443
Schwere unerwünschte Ereignisse									
Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE	0,257	0,606	0,431	0,264	0,707	0,716	0,902	0,466	0,407
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen									
Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE	0,339	0,423	0,117	0,896	0,720	0,943	**0,048**	0,970	0,299
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse									
Anteil Patienten mit mindestens einem UESI	0,909	0,068	0,724	0,511	0,760	0,773	0,310	0,572	0,456

Es werden nur die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit einer ausreichenden Anzahl an Patienten (mind. 10 Patienten in jeder Kategorie) bzw. einer ausreichenden Anzahl aufgetretener Ereignisse (mind. 10 Ereignisse in mindestens einer Kategorie) dargestellt. Subgruppenanalysen, die diese Kriterien nicht erfüllen, sind mit „n. d." gekennzeichnet.

T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ARR: Annualisierte Schubrate (*annualized relapse rate*); DMT: Verlaufsmodifizierende Therapie (*disease modifying therapy*); EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; n. d.: Nicht durchgeführt; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse

Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse in Teilpopulation RRMS2

Endpunkt (IPD-Meta-Analyse)	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Gewicht zu Baseline**	**Abstammung**[1]	**Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr**	**EDSS-Score zu Baseline**	**GdE-Läsionen zu Baseline**	**Vorherige Behandlung mit DMT**[2]
Mortalität									
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Krankheitsschübe									
ARR	0,568	**0,034**	0,351	0,116	n. d.	0,335	0,244	**0,042**	n. d.
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS									
Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten	1,000	1,000	1,000	1,000	n. d.	0,558	0,399	1,000	n. d.
Behinderungsprogression (MSFC)									
Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline	0,391	0,821	0,820	0,807	n. d.	0,716	0,451	0,370	n. d.
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores seit Baseline	0,547	0,567	0,746	0,804	n. d.	0,520	0,732	0,426	n. d.
Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline	0,893	0,930	0,717	0,635	n. d.	0,370	0,873	0,817	n. d.
Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline	0,417	0,925	0,851	0,462	n. d.	0,885	0,886	0,314	n. d.
Veränderung des PASAT-3-Scores seit Baseline (nur Radiance Part B)	0,268	0,775	0,874	0,229	n. d.	0,327	0,272	0,468	n. d.
Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline (nur Sunbeam)	0,551	0,274	0,215	0,410	n. d.	0,516	0,790	0,616	n. d.
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %) seit Baseline	0,441	0,104	0,830	0,657	n. d.	0,217	0,620	0,696	n. d.
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54									
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline	0,310	0,787	0,331	0,558	n. d.	0,119	0,618	0,761	n. d.
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline	0,950	0,505	0,472	0,867	n. d.	0,569	0,885	0,553	n. d.

Endpunkt (IPD-Meta-Analyse)	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Gewicht zu Baseline**	**Abstammung**[1]	**Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr**	**EDSS-Score zu Baseline**	**GdE-Läsionen zu Baseline**	**Vorherige Behandlung mit DMT**[2]
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36									
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline	0,943	0,781	0,590	0,532	n. d.	0,253	0,195	0,675	n. d.
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline	0,989	0,727	0,902	0,814	n. d.	0,807	0,126	0,724	n. d.
Unerwünschte Ereignisse									
Anteil Patienten mit mindestens einem UE	0,250	0,778	0,857	0,330	n. d.	0,413	0,533	0,619	n. d.
Anteil Patienten mit mindestens einem UE der SOC Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort	0,388	0,402	0,603	0,409	n. d.	0,187	0,996	0,862	n. d.
Anteil Patienten mit mindestens einem UE des PT Grippeähnliche Erkrankung	0,820	0,722	0,833	0,416	n. d.	**0,018**	0,118	0,564	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
Anteil Patienten mit mindestens einem SUE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere unerwünschte Ereignisse									
Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen									
Anteil Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt (IPD-Meta-Analyse)	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Gewicht zu Baseline**	**Abstammung**[1]	**Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr**	**EDSS-Score zu Baseline**	**GdE-Läsionen zu Baseline**	**Vorherige Behandlung mit DMT**[2]
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse									
Anteil Patienten mit mindestens einem UESI	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

[1]) Die Subgruppe nach Abstammung beinhaltet weniger als 10 Patienten in der Kategorie nicht weiß; eine Subgruppenanalyse ist daher nach den Vorgaben der Dossiervorlage nicht sinnvoll durchführbar.

[2]) Teilpopulation RRMS2 beinhaltet ausschließlich vorbehandelte Patienten. Eine Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit DMT ist für diese Teilpopulation nicht sinnvoll durchführbar.

Es werden nur die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit einer ausreichenden Anzahl an Patienten (mind. 10 Patienten in jeder Kategorie) bzw. einer ausreichenden Anzahl aufgetretener Ereignisse (mind. 10 Ereignisse in mindestens einer Kategorie) dargestellt. Subgruppenanalysen, die diese Kriterien nicht erfüllen, sind mit „n. d." gekennzeichnet.

T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ARR: Annualisierte Schubrate (*annualized relapse rate*); DMT: Verlaufsmodifizierende Therapie (*disease modifying therapy*); EDSS: Expanded Disability Status Scale; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); LCLA: Low Contrast Letter Acuity; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SOC: System-Organ-Klasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests im Hinblick auf das Problem der Multiplizität

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür der Test auf Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung des entsprechenden Modells gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Das Problem der Multiplizität bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit negativem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) sind in Anhang 4-G abgelegt.

RRMS1

Tabelle 4-115 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse aus den Studien Radiance Part B und Sunbeam in der Teilpopulation RRMS1 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 6 positive Interaktionstests in der Teilpopulation RRMS1 beobachtet:

- Subgruppe Vorherige Behandlung mit DMT:
    - Positiver Interaktionstest ($p = 0,029$) für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline
    - Positiver Interaktionstest ($p = 0,007$) für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline

- Subgruppe Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,005) für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥ 5 Punkte gegenüber Baseline
- Subgruppe EDSS-Score zu Baseline:
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,050)[23] für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,039) für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,048) für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE
- Subgruppe Region:
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,008) für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der SOC Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort

Für den Endpunkt Mortalität wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik keine Subgruppenanalysen berechnet, da nicht genügend Ereignisse aufgetreten waren, um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

Subgruppe: Vorherige Behandlung mit DMT

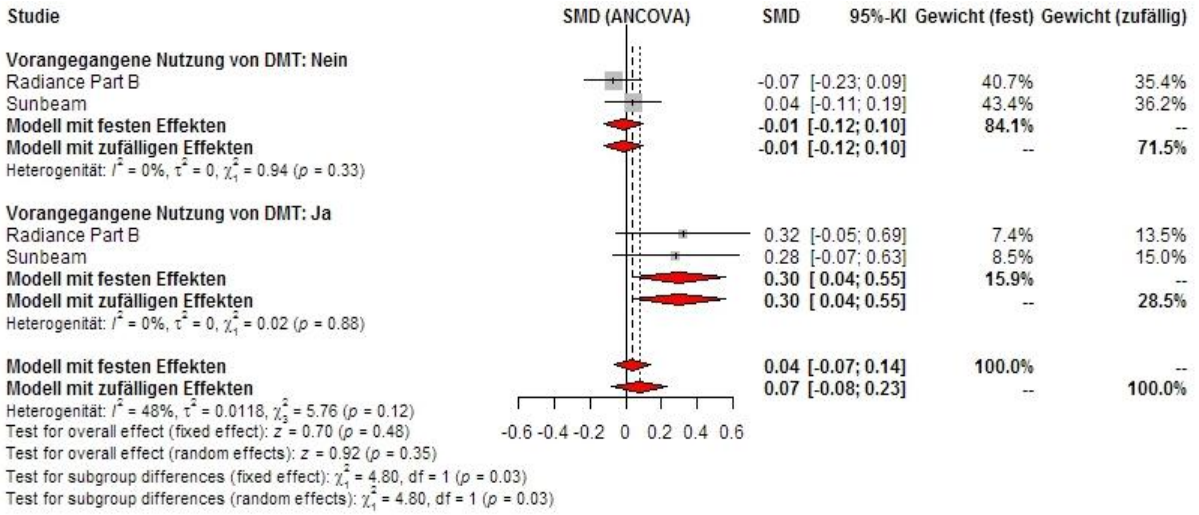

Abbildung 4-109: Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit DMT – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

In der Subgruppe der Patienten mit vorheriger Behandlung mit DMT wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des MSFC z-Scores (SMD [95 %-KI], Ozanimod – IFN β-1a) zu

[23] Auf vier Nachkommastellen gerundet: p = 0,0499

Gunsten von Ozanimod von 0,30 [0,04; 0,55] beobachtet. Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt für diese Subgruppe nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤0,2).

Infolgedessen ergibt sich aus der Subgruppe der Patienten mit vorheriger Behandlung mit DMT keine von der Gesamtpopulation oder der Subgruppe der Patienten ohne vorherige Behandlung mit DMT abweichende Bewertung des Zusatznutzens.

Demnach handelt es sich für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

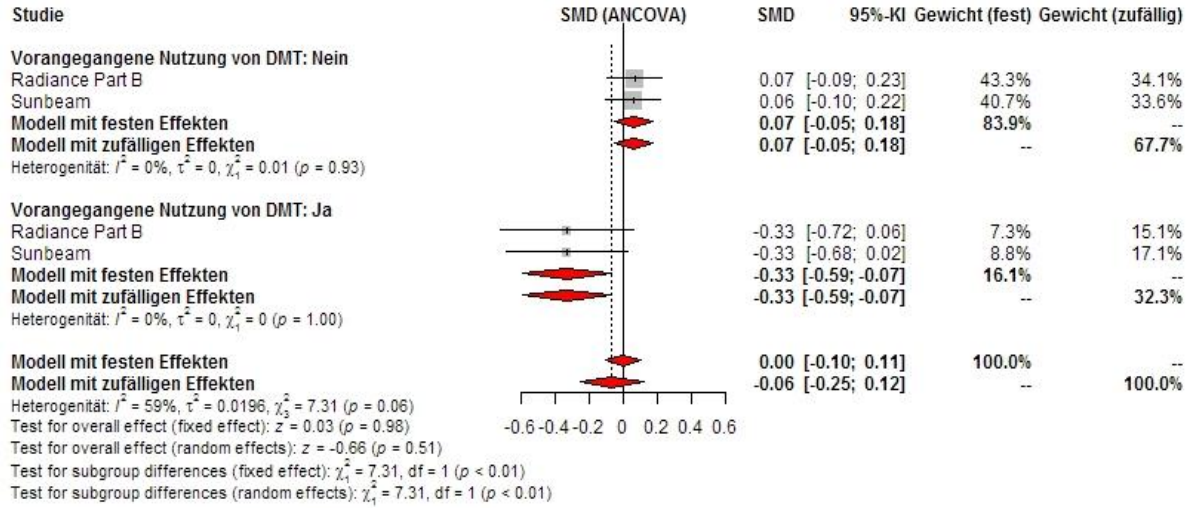

Abbildung 4-110: Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit DMT – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

In der Subgruppe der Patienten mit vorheriger Behandlung mit DMT wurde zudem eine statistisch signifikante Verbesserung des T25FW-Scores (SMD [95 %-KI], Ozanimod – IFN β-1a) zu Gunsten von Ozanimod von −0,33 [−0,59; −0,07] beobachtet. Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges‘ g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt für diese Subgruppe nicht sicher nachweisen (obere Grenze des 95 %-KI ≥−0,2).

Infolgedessen ergibt sich aus der Subgruppe der Patienten mit vorheriger Behandlung mit DMT keine von der Gesamtpopulation oder der Subgruppe der Patienten ohne vorherige Behandlung mit DMT abweichende Bewertung des Zusatznutzens.

Demnach handelt es sich für die Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Subgruppe: Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr

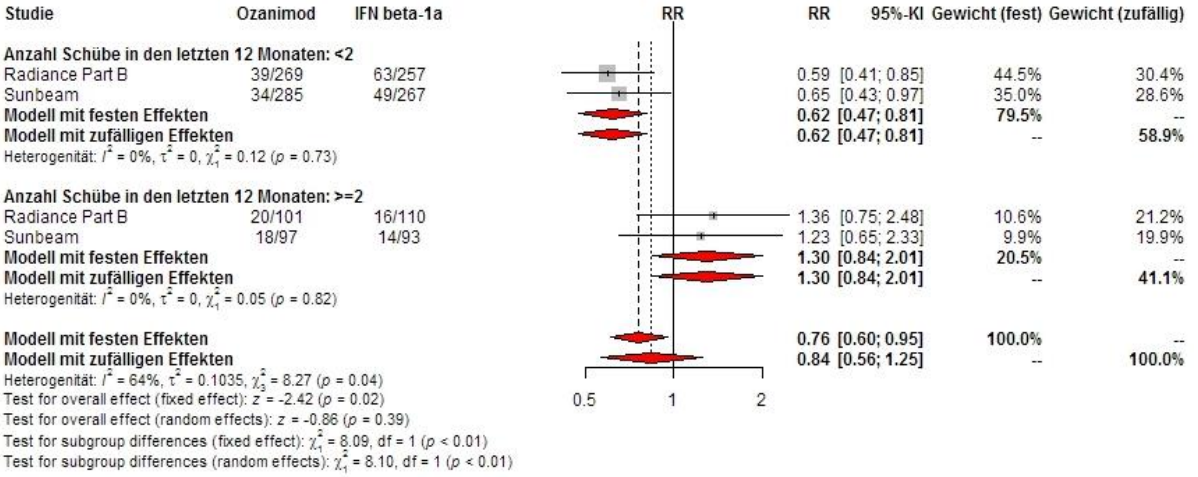

Abbildung 4-111: Subgruppenanalyse nach Anzahl Schüben im vorangegangenen Jahr – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation und der Subgruppe mit <2 Schüben im vorangegangenen Jahr, war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte in der Subgruppe der Patienten mit ≥2 Schüben statistisch nicht signifikant.

Eine biologische, medizinische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, ist nicht unmittelbar erkennbar.

Ein weiterer positiver Interaktionstest in der Subgruppe nach Anzahl Schüben im vorangegangenen Jahr wurde in der Teilpopulation RRMS2 für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT Grippeähnliche Erkrankung beobachtet. Jedoch war in dieser Subgruppen sowohl die Anzahl der Patienten als auch die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse zu niedrig, um eine valide Aussage zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation treffen zu können.

Insgesamt wird im vorliegenden Fall von einer nur scheinbaren Effektmodifikation infolge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Subgruppe: EDSS-Score zu Baseline

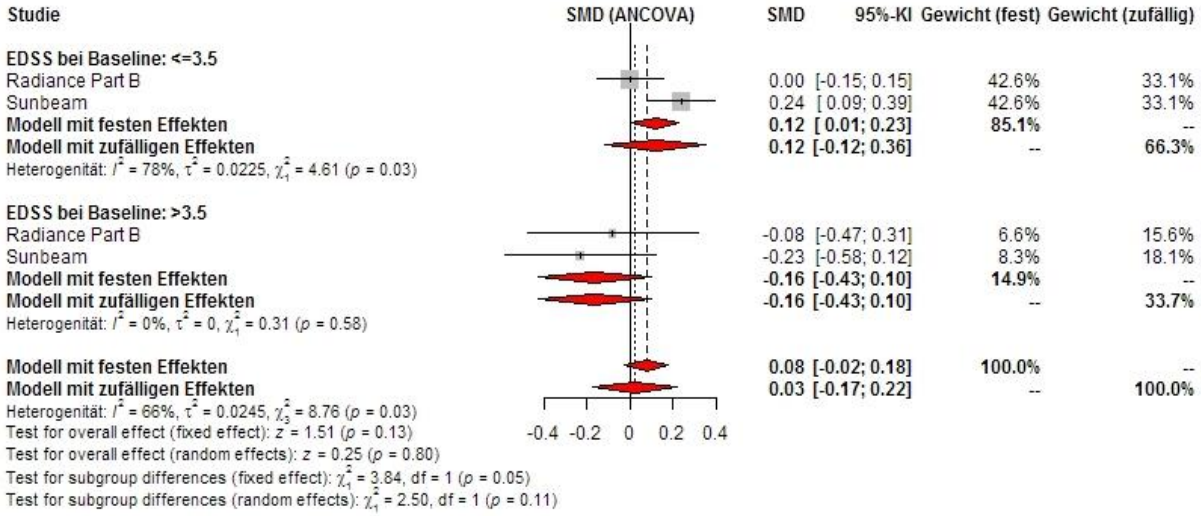

Abbildung 4-112: Subgruppenanalyse nach EDSS-Score zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

In der Subgruppe der Patienten mit einem EDSS-Score zu Baseline von ≤ 3,5 Punkten wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des MSFC z-Scores (SMD [95 %-KI], Ozanimod – IFN β-1a) zu Gunsten von Ozanimod von 0,12 [0,01; 0,23] beobachtet. Anhand der Auswertung der SMD nach Hedges' g lässt sich ein klinisch relevanter Effekt für diese Subgruppe nicht sicher nachweisen (untere Grenze des 95 %-KI ≤ 0,2).

Infolgedessen ergibt sich aus der Subgruppe der Patienten mit einem EDSS-Score zu Baseline von ≤ 3,5 Punkten keine von der Gesamtpopulation oder der Subgruppe der Patienten mit einem EDSS-Baseline-Score von > 3,5 Punkten abweichende Bewertung des Zusatznutzens.

Demnach handelt es sich für die Veränderung des MSFC z-Scores seit Baseline nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

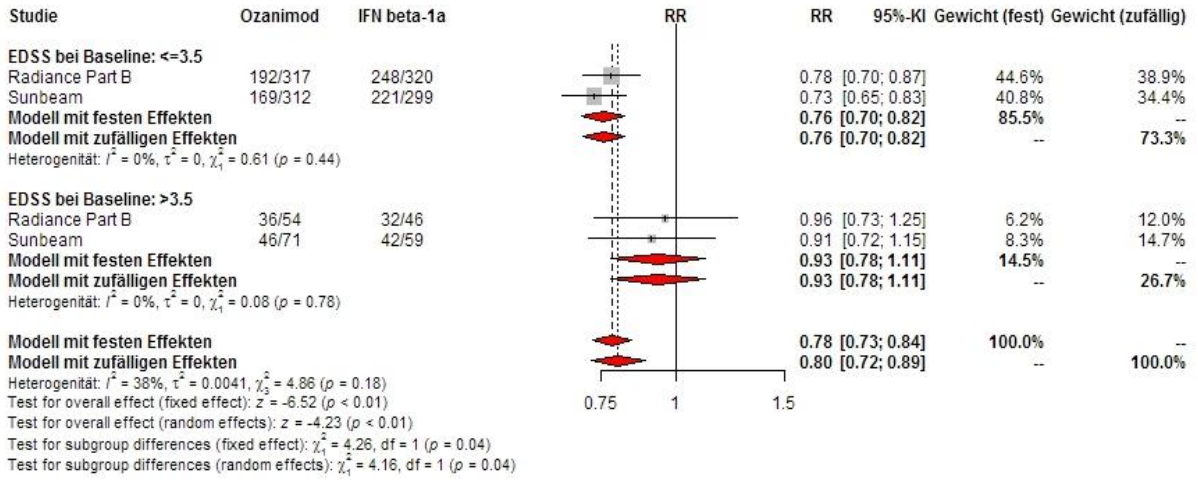

Abbildung 4-113: Subgruppenanalyse nach EDSS-Score zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die Gesamtrate der UE enthält sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse und wird daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Dementsprechend ist eine potentielle Effektmodifikation in diesen Endpunkt in keinem Fall bewertungsrelevant und wird infolgedessen nicht näher betrachtet.

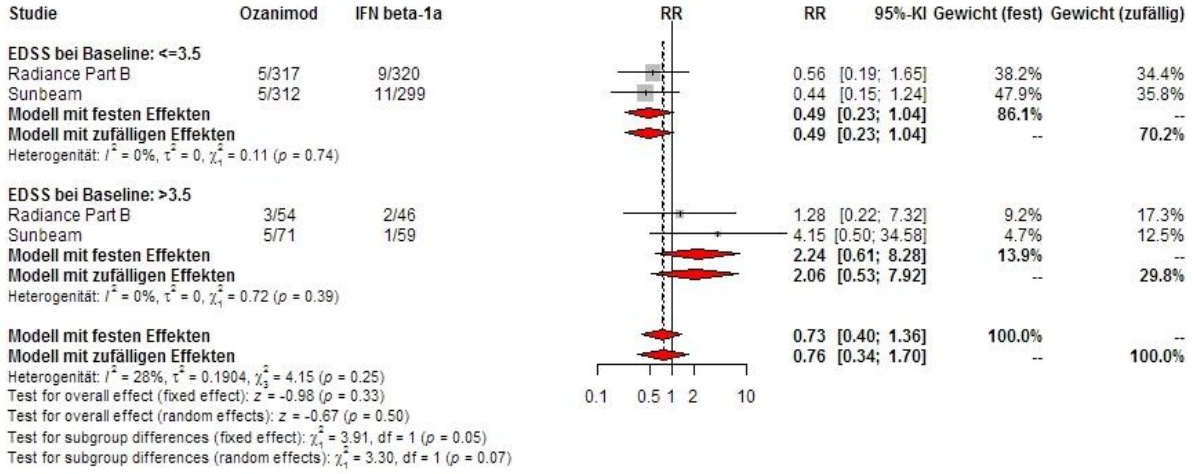

Abbildung 4-114: Subgruppenanalyse nach EDSS-Score zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Weder in der Hauptanalyse noch in den beiden Subgruppen nach EDSS-Score zu Baseline wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils der Patienten mit Therapieabbruch festgestellt. Demnach handelt es nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

Subgruppe: Region

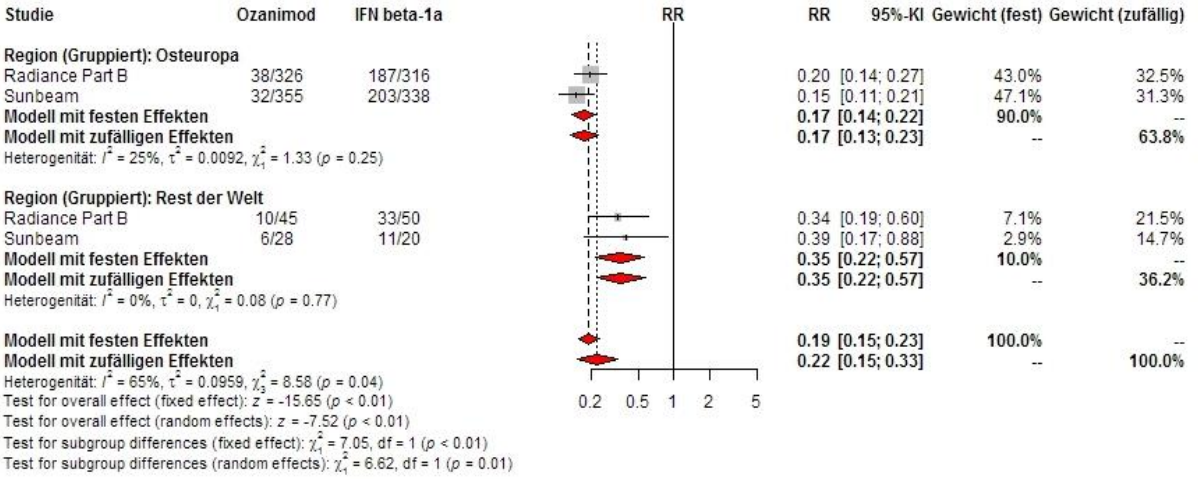

Abbildung 4-115: Subgruppenanalyse nach Region – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der SOC Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort – Teilpopulation RRMS1, Zeitraum 0 – 12 Monate

Die beiden betrachteten Subgruppen nach Region (Osteuropa vs. Rest der Welt) unterscheiden sich ausschließlich im Ausmaß des Therapieeffekts. Sowohl in der Region Osteuropa als auch in der Region Rest der Welt liegt eine statistisch signifikante sowie deutliche Reduktion des relativen Risikos zu Gunsten von Ozanimod vor, die zu einer identischen Interpretation des Zusatznutzens führen.

Demnach handelt es sich nicht um eine bewertungsrelevante Interaktion.

RRMS2

Tabelle 4-116 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse aus den Studien Radiance Part B und Sunbeam in der Teilpopulation RRMS2 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 3 positive Interaktionstests in Teilpopulation RRMS2 beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht:
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,034) für die ARR
- Subgruppe GdE-Läsionen zu Baseline:
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,042) für die ARR
- Subgruppe Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr:
  - Positiver Interaktionstest (p = 0,018) für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT Grippeähnliche Erkrankung

Für die Endpunkte Mortalität, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse wurden entsprechend der in Abschnitt

4.2.5.5 beschriebenen Methodik keine Subgruppenanalysen berechnet, da nicht genügend Ereignisse aufgetreten waren, um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

Des Weiteren wurden für die Subgruppe nach Abstammung keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da eine der beiden resultierende Kategorien (nicht weiße Patienten) zu wenige Patienten enthält, um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

Schließlich konnte die Subgruppe nach vorheriger Behandlung mit DMT in Teilpopulation RRMS2 nicht sinnvoll gebildet werden, da die Teilpopulation ausschließlich vorbehandelte Patienten enthält.

Subgruppe: Geschlecht

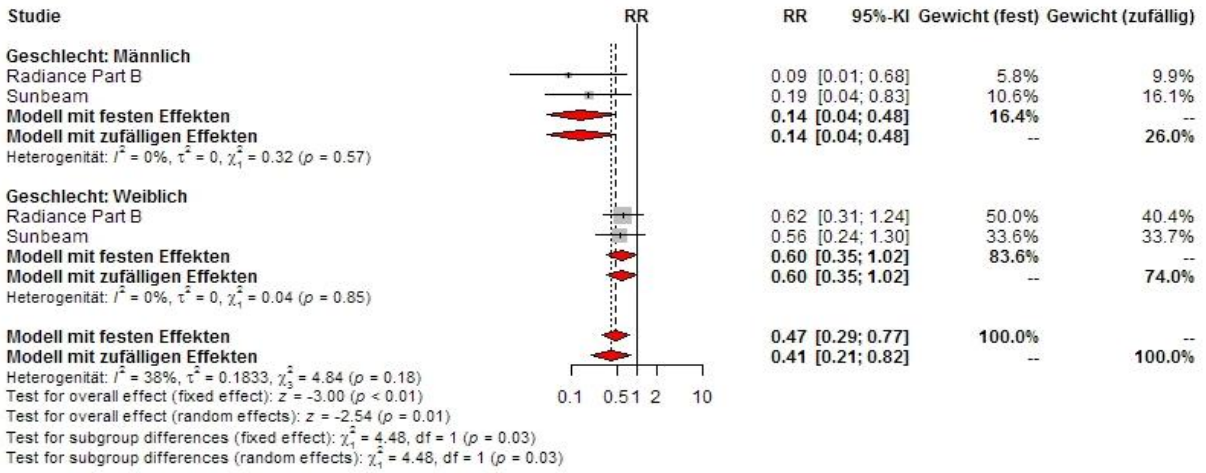

Abbildung 4-116: Subgruppenanalyse nach Geschlecht – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation und der Subgruppe der männlichen Patienten, war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der ARR bei den weiblichen Patienten statistisch nicht signifikant.

Eine Effektmodifikation in der gleichen Subgruppe und für den gleichen Endpunkt wurde zuvor bereits in der Nutzenbewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN β-1a bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS diskutiert (IQWiG-Nutzenbewertung A15-12 [90]), letztlich aber vom G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt (Verfahren D-157 [19]). Die für Fingolimod beobachteten Ergebnissen würden zudem auf einen stärkeren Effekt der Therapie bei weiblichen Patienten hinweisen, d. h. die Interpretation der Effektmodifikation wäre im Vergleich zu Ozanimod umgekehrt.

Bereits diese Tatsache alleine lässt eine tatsächliche Effektmodifikation für die ARR aufgrund der gleichen therapeutischen Ansatzpunkte von Fingolimod und Ozanimod im vorliegenden Fall unwahrscheinlich erscheinen. Da darüber hinaus auch keine unmittelbar erkennbare biologische, medizinische oder physiologische Rationale für eine solche Effektmodifikation besteht (vom G-BA in der oben genannten Nutzenbewertung von Fingolimod bestätigt [19]) und auch in anderen Endpunkten keine entsprechende Effektmodifikation beobachtet wurde,

wird insgesamt von einer nur scheinbaren Effektmodifikation infolge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Subgruppe: GdE-Läsionen zu Baseline

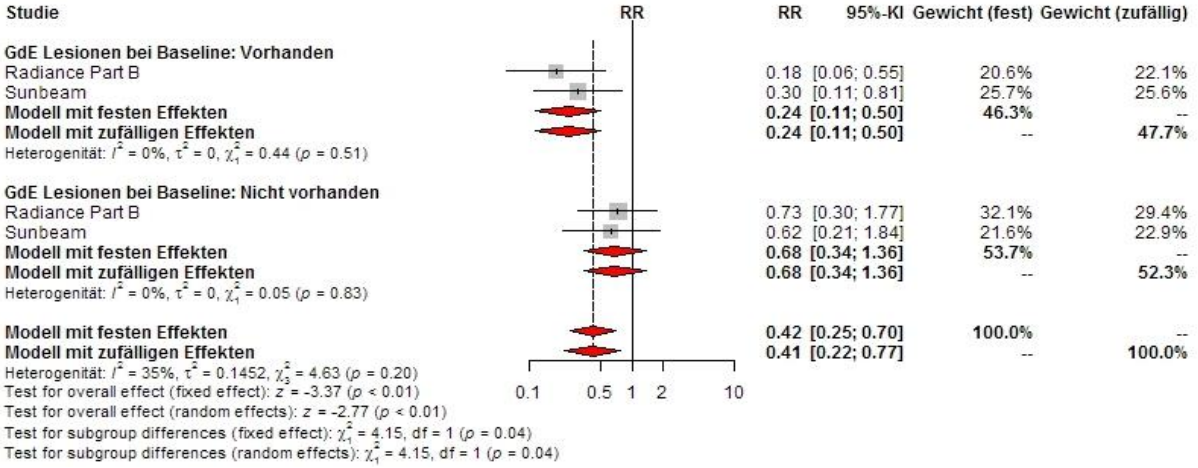

Abbildung 4-117: Subgruppenanalyse nach GdE-Läsionen zu Baseline – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die ARR – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation und der Subgruppe mit GdE-Läsionen zu Baseline, war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der ARR bei den Patienten ohne GdE-Läsionen zu Baseline statistisch nicht signifikant.

Eine Effektmodifikation in der gleichen Subgruppe und für den gleichen Endpunkt wurde zuvor bereits im Nutzendossier von Ocrelizumab identifiziert, im weiteren Verlauf des Verfahrens aber als nicht relevant erachtet [4, 91].

Es besteht keine unmittelbar erkennbare biologische, medizinische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, und auch in anderen Endpunkten wurde keine entsprechende Effektmodifikation beobachtet. Insgesamt wird daher, in Übereinstimmung zur Einschätzung bei Ocrelizumab von einer nur scheinbaren Effekt-modifikation infolge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Subgruppe: Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr

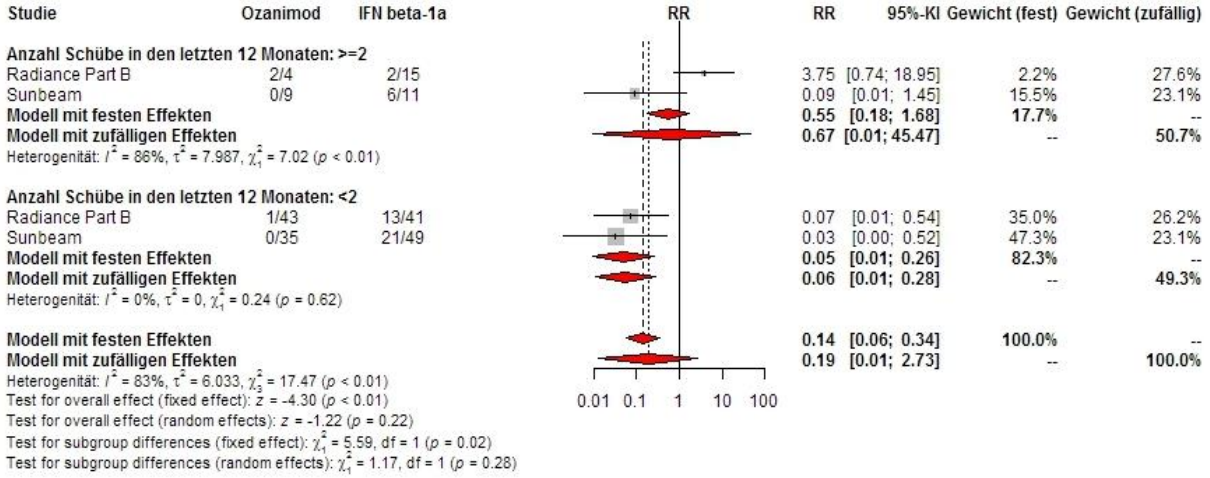

Abbildung 4-118: Subgruppenanalyse nach Anzahl Schübe im vorangegangenen Jahr – Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE des PT Grippeähnliche Erkrankung – Teilpopulation RRMS2, Zeitraum 0 – EOT

Im Gegensatz zur Gesamtpopulation und der Subgruppe der Patienten mit < 2 Schüben im vorangegangenen Jahr, war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE des PT Grippeähnliche Erkrankung in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 2 Schüben im vorangegangenen Jahr statistisch nicht signifikant.

Hierbei ist zu beachten, dass nur ein kleiner Teil der Patienten im Zeitraum von einem Jahr vor Beginn der Studie 2 oder mehr Schübe erlebt hatten. Infolgedessen ist in Teilpopulation RRMS2 sowohl die Anzahl der Patienten als auch die Anzahl der aufgetretenen UE in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 2 Schüben im vorangegangenen Jahr zu niedrig, um eine valide Aussage zum Zusatznutzen und damit zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation treffen zu können.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Studien-bericht	Zusätzliche Analysen[1]	Einträge in Studien-register	Publikationen	Sonstige Quellen[2]
Radiance Part B (RPC01-201B)	[81]	[82]	Clinicaltrials.gov: NCT02047734 [74] EU-CTR: 2012-002714-40 [75][3] WHO ICTRP: NCT02047734 [76]	Cohen, 2019 [83]	–
Sunbeam (RPC01-301)	[84]	[82]	Clinicaltrials.gov: NCT02294058 [77] EU-CTR: 2014-002320-27 [78] WHO ICTRP: NCT02294058 + EUCTR2014-002320-27 [79], PER-024-15 [80][3]	Comi, 2019 [85]	–

[1]) Zusätzliche Analysen, die für die Nutzenbewertung erstellt wurden

[2]) Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA oder anderen Ergebnisdatenbanken

[3]) Einige Studieneinträge enthalten als Sponsor Receptos Inc., einer Tochterfirma von Celgene, die Ozanimod ursprünglich entwickelt hatte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-121: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *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 4-122: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod zur Behandlung der RRMS bei:

- erwachsenen Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten erwachsenen Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (RRMS1), oder
- erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (RRMS2)

basieren auf der Auswertung der beiden Studien Radiance Part B und Sunbeam.

Bei Radiance Part B und Sunbeam handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppendesign zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod bei Patienten mit RMS. In den beiden Studien wurden zwei Ozanimod-Dosierungen 1 × täglich verabreicht und mit der Anwendung einer aktiven Kontrolle, IFN β-1a 30 µg i. m. 1 × wöchentlich, verglichen. Von den beiden untersuchten Ozanimod-Dosierungen, 1 mg und 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid, gelangte die 1 mg-Dosierung zur Zulassung und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Radiance Part B und Sunbeam wurden gemeinsam geplant, besaßen ein sehr ähnliches Studiendesign und wurden in kurzem Zeitabstand in denselben Regionen durchgeführt. Insbesondere stimmen die Selektionskriterien beider Studien nahezu vollständig überein. Weil Radiance Part B und Sunbeam nahezu identische Ein- und Ausschlusskriterien und Prüfpläne zugrunde lagen, weisen die Studienpopulationen eine hohe Homogenität auf. Dies ermöglicht es, nahezu alle Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte als Meta-Analyse zusammenzuführen. Radiance Part B und Sunbeam unterscheiden sich in der Studiendauer: Während die Beobachtungsdauer in Sunbeam beendet wurde, wenn der letzte Patient für mindestens 12 Monate behandelt worden war, betrug die Beobachtungszeit in Radiance Part B genau 24 Monate.

Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurden unter Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte bestimmt (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2.3):

- Mortalität
    - Mortalität

- Morbidität
    - Krankheitsschübe
    - Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS
    - Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54
    - Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36
- Nebenwirkungen
    - Unerwünschte Ereignisse
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Schwere unerwünschte Ereignisse
    - Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
    - Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz werden ergänzend zu den oben genannten Endpunkten die mittels MRT bestimmte Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität sowie die ebenfalls per MRT bestimmte Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression dargestellt. Die hierfür durchgeführten Auswertungen werden nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

Für Radiance Part B und Sunbeam stehen die Ergebnisse auf Patientenebene vollständig zur Verfügung; die Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien erfolgte daher als IPD-Meta-Analyse. Die Zusammenfassung als Meta-Analyse war prospektiv geplant und wurde auch für die Zulassung von Ozanimod durchgeführt.

Um die Nutzenbewertung auf Basis der bestverfügbarsten Evidenz durchzuführen, wurde der IPD-Meta-Analyse die größte Schnittmenge an verfügbaren Daten aus den beiden RCT zugrunde gelegt und der Zeitraum bis einschließlich Monat 12 analysiert. Sowohl in Radiance Part B als auch Sunbeam stehen zu diesem Zeitpunkt vollständige Informationen für alle Patienten zur Verfügung. Da ein Teil der Patienten in Sunbeam über diesen Zeitraum hinaus behandelt wurde, wurde bei der Zusammenfassung der ARR und bei Ereigniszeitanalysen, d. h. bei Analysemethoden, die eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Einzelstudien ermöglichen, sämtliche bis EOT verfügbaren Informationen in der Analyse berücksichtigt.

Fazit

Da es sich um RCT handelt, entsprechen Radiance Part B und Sunbeam dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weisen die Studien sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Die aggregierten Ergebnisse von Radiance Part B und Sunbeam wurden mithilfe einer IPD-Meta-Analyse zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Bei hoher qualitativer Ergebnissicherheit der zusammengefassten Studien – wie im vorliegenden Fall – und bei Vorliegen homogener Ergebnisse und statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt ist damit nach dem Methodenpapier des IQWiG grundsätzlich von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen [3].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Begründung zum Zusatznutzen in Teilpopulation RRMS1 findet sich auf den S. 321ff, die Begründung zum Zusatznutzen in Teilpopulation RRMS2 auf den S. 328ff.

RRMS1

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS1)

Endpunkt	**Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Mortalität Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	*Bis Monat 12 keine Todesfälle*	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Krankheitsschübe ARR (0 – EOT)	Rate Ratio [95 %-KI]: **0,62 [0,50; 0,76]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,38 [0,28; 0,52]***		
Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,57 [0,49; 0,66]***		
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) (0 – EOT)	HR [95 %-KI]: **1,26 [0,77; 2,06]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,15 % [0,08; 0,23]***		
Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,73 % [0,63; 0,82]***		
Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,34 % [0,16; 0,52]***		
Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA Veränderung des MSFC z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,04 [−0,06; 0,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,03 [−0,07; 0,13]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des T25FW-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,02 [−0,09; 0,12]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des 9HPT-Scores	SMD [95 %-KI]: **−0,01 [−0,11; 0,09]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des PASAT-3-Scores (nur Radiance Part B, 0 – 24 Monate)	SMD [95 %-KI]: **0,01 [−0,14; 0,16]**	Zusatznutzen nicht belegt	–

Endpunkt	**Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrschein-lichkeit**
Veränderung des SDMT-Scores (nur Sunbeam)	SMD [95 %-KI]: **0,22 [0,07; 0,36]**	**Nicht quantifizierbar**	**Hinweis**
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %)	SMD [95 %-KI]: **0,00 [−0,11; 0,10]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54			
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,15 [0,05; 0,25]**	**Nicht quantifizierbar**	**Beleg**
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,04 [−0,06; 0,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36			
Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **0,75 [0,60; 0,95]**	**Geringer Zusatznutzen**	**Beleg**
Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **0,96 [0,80; 1,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse[3]	*RR [95 %-KI]:* ***0,78 [0,73; 0,84]***		
SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	RR [95 %-KI]: **0,19 [0,15; 0,23]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
PT „Grippeähnliche Erkrankung“	RR [95 %-KI]: **0,09 [0,07; 0,13]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
PT „Fieber“	RR [95 %-KI]: **0,22 [0,11; 0,41]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
SOC „Untersuchungen“	RR [95 %-KI]: **1,68 [1,22; 2,30]** RR(i)[2] [95 %-KI]: **0,60 [0,43; 0,82]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“[1]	*RR [95 %-KI]:* ***2,00 [1,11; 3,60]*** *RR(i)[2] [95 %-KI]:* ***0,50 [0,28; 0,90]***		
PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“[1]	*RR [95 %-KI]:* ***3,14 [1,43; 6,91]*** *RR(i)[2] [95 %-KI]:* ***0,32 [0,14; 0,70]***		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **1,21 [0,68; 2,15]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,51 [0,24; 1,08]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,75 [0,41; 1,38]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse[4]	RR [95 %-KI]: **1,12 [0,52; 2,41]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

[1]) Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend

[2]) RR(i): Umgedrehte Effektrichtung zur besseren Vergleichbarkeit des Effekts

[3]) Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage

[4]) Folgende Ereignisse wurden als UESI ausgewertet: schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen; bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore, kardiale Störungen; pulmonale Funktionsstörungen; opthalmologische Anomalien; Leberanomalien

Sämtliche Ergebnisse beziehen sich (sofern nicht anders angegeben) auf die Auswertung der IPD-Meta-Analyse für den Zeitraum 0 – 12 Monate.

T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*); ARR: Jährliche Schubrate *(annualized relapse rate*);EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; LS-MD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; OR: Odds Ratio; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RR(i): invertiertes Relatives Risiko; RR: Relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (nach Hedges‘ g); SOC: System-Organ-Klasse

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen für Ozanimod gegenüber der zVT bei erwachsenen Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, wie folgt:

Mortalität

Im gesamten Behandlungsverlauf ist 1 Patient in RRMS1 verstorben (im Ozanimod-Arm von Radiance Part B), wobei kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde. Bis Monat 12 waren keine Todesfälle aufgetreten.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Ozanimod in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Krankheitsschübe, Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS sowie Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA bewertet.

Krankheitsschübe

Bezüglich des Auftretens von Krankheitsschüben konnte zu EOT für die Ozanimod-behandelten Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ARR im Vergleich zu IFN-β-1a-behandelten Patienten von 38 % beobachtet werden. Dieser deutliche Effekt zu Gunsten von Ozanimod bestand unabhängig vom gewählten Analysemodell (Negativ-Binomial vs. Poisson) und davon, ob auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt wurden.

Durch die deutliche Reduktion der Schubrate trägt Ozanimod zur Vermeidung eines schwerwiegenden Symptoms der Erkrankung bei.

Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels MRT bestimmte Krankheitsaktivität bei Ozanimod-Patienten deutlich niedriger als bei Patienten unter IFN β-1a. Sowohl die Anzahl an GdE-Läsionen als auch die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen war zu EOT unter Ozanimod statistisch signifikant und mit 62 % bzw. 43 % in deutlichem Ausmaß verringert.

Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

In Bezug auf die Behinderungsprogression gemessen anhand der EDSS konnten zu EOT keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So wurde in beiden Behandlungsgruppen bei insgesamt niedriger Ereignisrate eine vergleichbare Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) beobachtet. Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich in verschiedenen Sensitivitätsanalysen.

Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

Zusätzlich zur Erhebung über die EDSS wurde die Behinderungsprogression anhand des MSFC und des LCLA bestimmt. Hierbei ergab sich in der Studie Sunbeam bei der Veränderung der Einzeldomäne SDMT, d. h. bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit der Patienten, nach 12 Monaten ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β-1a im Ausmaß einer Verbesserung der SMD um 0,25.

In allen weiteren Einzeldomänen des MSFC/LCLA sowie auf Ebene der zusammengefassten z-Scores wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Neben der symptomatischen Behinderungsprogression ist die Bewertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Parameter von hoher klinischer Bedeutung. Als Kernparameter gilt in diesem Zusammenhang die Hirnatrophie, d. h. die Verringerung des Volumens

entscheidender Hirnareale über die Zeit. In der IPD-Meta-Analyse zeigte sich hierzu, dass alle untersuchten Parameter der Hirnatrophie – normalisiertes Gesamt-Hirnvolumen, Volumen der kortikalen grauen Substanz und Thalamusvolumen – zu Monat 12 unter Ozanimod signifikant weniger stark verringert waren als unter IFN β-1a. Bezüglich der Veränderung der kortikalen grauen Substanz ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zudem einem klinisch relevanten Effekt von deutlichem Ausmaß gleichzusetzen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Ergänzend ergibt sich eine Verminderung der Behinderungsprogression bezogen auf die kognitive Funktionsfähigkeit. Für den SDMT ist die Aussagekraft der Nachweise geringfügig niedriger, da die Bewertung des Zusatznutzens hier ausschließlich auf den Ergebnissen einer Studie (Sunbeam) beruht. Bei allen übrigen Endpunkten, insbesondere auch bezüglich der ARR, bestehen auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Ozanimod mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens MSQoL-54 sowie des generischen Fragebogens SF-36 bestimmt. Die Auswertung des SF-36 erfolgte hierbei über die ersten 36 Items des MSQoL-54, die identisch zu den Items des SF-36 sind. Für die generische Lebensqualität wurde primär der Anteil der Patienten ausgewertet, die sich in den Summenscores PCS bzw. MCS um ≥ 5 Punkte verschlechtert hatten. Dieses Ansprechkriterium wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren regelmäßig als ausreichende Annäherung an eine MID für den SF-36 anerkannt.

Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Ozanimod in Bezug auf die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS nach 12 Monaten. Anhand des Ausmaßes der Verbesserung lässt sich ein klinisch relevanter Effekt nicht sicher nachweisen, die Ergebnisse zeigen dennoch den positiven Effekt durch Ozanimod an (Ausmaß der Verbesserung der SMD: 0,15). Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS nach 12 Monaten ergab hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

Sowohl für die Veränderung des PHCS als auch des MHCS waren die Ergebnisse der primär durchgeführten ANCOVA vollständig konsistent zur zusätzlich durchgeführten MMRM-

Analyse. Des Weiteren ergab die Auswertung der Subskalen und Einzelitems des MSQoL-54 einen statistisch signifikanten Unterschied im Einzelitem „Veränderung der Gesundheit“, ein klinisch relevanter Effekt konnte jedoch nicht sicher nachgewiesen werden.

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod bezüglich des Anteils der Patienten, die sich im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte verschlechtert hatten. Das relative Risiko einer entsprechenden Verschlechterung im Ozanimod-Arm ist gegenüber der Behandlung mit IFN β-1a um 25 % vermindert; es ist daher von einem moderaten Therapieeffekt Ozanimods auf den SF-36-Summenscore PCS auszugehen. Dieser positive Effekt bestätigte sich in der Analyse der Veränderung des SF-36-Summenscores PCS, in der nach 12 Monaten ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

Im SF-36-Summenscore MCS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Lebensqualität eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, erkennbar an der moderaten Verringerung des relativen Risikos für eine Verschlechterung des SF-36-Summenscores. Ergänzend ergibt sich eine Verbesserung des MSQoL-54-Summenscores PHCS. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist in der Nutzendimension Lebensqualität von einem **Beleg** auf einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß nach § 5 Abs. 7 Nr. 3 der AM-NutzenV als **gering** zu quantifizieren ist.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der SUE, der schweren UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund UE bewertet. Des Weiteren wurden für die Bewertung des Zusatznutzens Unterschiede zwischen UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von spezifischem Interesse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtraten der UE zeigte sich in der IPD-Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β-1a. Da die Gesamtrate der UE sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält, ist dieses Ergebnis jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant.

Bei der Betrachtung der UE auf Ebene der SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Das relative Risiko eines entsprechenden Ereignisses war unter Ozanimod um 81 % niedriger als unter IFN β-1a, d. h. in erheblichem Ausmaß verringert. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf Unterschiede in den beiden PT „Grippeähnliche Erkrankung“ und

„Fieber“ zurückzuführen, deren relatives Risiko unter Ozanimod mit 91 % bzw. 78 % ebenfalls erheblich vermindert war. Infolge der grippeähnlichen Erkrankung brachen 10 Patienten im IFN-β-1a-Arm zudem die Therapie ab während dies bei keinem Patienten unter Ozanimod der Fall war.

Weiterhin wurde für die SOC „Untersuchungen“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Ozanimod beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen geht in diesem Fall insbesondere auf Unterschiede in den beiden PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“ und „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ zurück, bei denen es sich um Laborwerte und damit um per se nicht patientenrelevante Endpunkte handelt. Dementsprechend werden die Ereignisse dieser SOC nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

UESI waren im untersuchten Zeitraum nur sehr wenige aufgetreten; statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a wurden hierbei nicht beobachtet. Als Nebenanalyse wurde anhand des C-SSRS zudem untersucht, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen. Auch hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Nebenwirkung eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die insbesondere auf einer bedeutsamen Vermeidung von grippeähnlichen Erkrankungen und Fieber beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Nebenwirkungen von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Der Therapieeffekt ist zudem über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent, tatsächliche Effektmodifikationen konnten nicht identifiziert werden. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig erscheinen lassen, liegen ausschließlich für die Ergebnisse des SDMT

vor, der nur in einer der beiden Studien erhoben wurde (Aussagesicherheit hier: Hinweis statt Beleg). Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ozanimod in der Teilpopulation RRMS1. Insbesondere führt die Anwendung von Ozanimod zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von klinischen Schüben, was mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen ist. Des Weiteren vermindert Ozanimod die negativen Auswirkungen der RRMS auf die physischen Aspekte der generischen Lebensqualität. Schließlich ist auch das Risiko von grippeähnlicher Erkrankung und Fieber unter Ozanimod erheblich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung anderer, d. h. nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit in Teilpopulation **RRMS1** entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ozanimod auszugehen.

RRMS2

Tabelle 4-129: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der IPD-Meta-Analyse aus Radiance Part B und Sunbeam (RRMS2)

Endpunkt	**Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Mortalität			
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	*Bis Monat 12 keine Todesfälle*	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Krankheitsschübe			
ARR (0 – EOT)	Rate Ratio [95 %-KI]: **0,38 [0,23; 0,61]**	**Erheblicher Zusatznutzen**	**Beleg**
Anzahl GdE-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,11 [0,04; 0,28]***		
Anzahl neuer / sich vergrößernder T2-Läsionen im Gehirn[1]	*Rate Ratio [95 %-KI]:* ***0,44 [0,30; 0,64]***		

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS			
Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten) (0 – EOT)	HR [95 %-KI]: **4,55 [0,84; 24,63]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Prozentuale Veränderung im normalisierten Gesamt-Hirnvolumen[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,29 % [0,09; 0,48]***		
Prozentuale Veränderung im Volumen der kortikalen grauen Substanz[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,83 % [0,53; 1,12]***		
Prozentuale Veränderung des Thalamusvolumens[1]	*LS-MD [95 %-KI]:* ***0,67 % [0,25; 1,09]***		
Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA			
Veränderung des MSFC z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,08 [−0,19; 0,36]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,20 [−0,08; 0,47]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des T25FW-Scores	SMD [95 %-KI]: **−0,14 [−0,43; 0,14]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des 9HPT-Scores	SMD [95 %-KI]: **0,06 [−0,22; 0,34]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des PASAT-3-Scores (nur Radiance Part B, 0 – 24 Monate)	SMD [95 %-KI]: **0,07 [−0,35; 0,50]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des SDMT-Scores (nur Sunbeam)	SMD [95 %-KI]: **0,11 [−0,29; 0,50]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100 %)	SMD [95 %-KI]: **0,20 [−0,09; 0,48]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54			
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,13 [−0,15; 0,41]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS (ANCOVA)	SMD [95 %-KI]: **0,18 [−0,10; 0,45]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36			
Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **0,96 [0,53; 1,74]**	Zusatznutzen nicht belegt	–
Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥5 Punkte	RR [95 %-KI]: **1,02 [0,63; 1,66]**	Zusatznutzen nicht belegt	–

Endpunkt	**Effektschätzer (Ozanimod vs. IFN β-1a)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse[2]	*RR [95 %-KI]:* ***0,77 [0,63; 0,94]***		
SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	RR [95 %-KI]: **0,27 [0,15; 0,50]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
PT „Grippeähnliche Erkrankung“	RR [95 %-KI]: **0,10 [0,04; 0,30]**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Beleg**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **1,28 [0,30; 5,37]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,57 [0,13; 2,45]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR [95 %-KI]: **0,69 [0,20; 2,42]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse[3]	RR [95 %-KI]: **0,42 [0,07; 2,65]**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

[1]) Endpunkt nicht patientenrelevant, Darstellung erfolgt ausschließlich ergänzend

[2]) Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage

[3]) Folgende Ereignisse wurden als UESI ausgewertet: schwerwiegende / lebensbedrohliche / opportunistische Infektionen; bösartige Tumore einschließlich dermatologischer Tumore, kardiale Störungen; pulmonale Funktionsstörungen; opthalmologische Anomalien; Leberanomalien

Sämtliche Ergebnisse beziehen sich (sofern nicht anders angegeben) auf die Auswertung der IPD-Meta-Analyse für den Zeitraum 0 – 12 Monate.

T25FW: Timed 25-Foot Walk; 9HPT: 9-Hole Peg Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*); ARR: Jährliche Schubrate *(annualized relapse rate)*;EDSS: Expanded Disability Status Scale; EOT: End-of-Treatment; GdE: Gadolinium-anreichernd (*gadolinium enhancing*); IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LCLA: Low Contrast Letter Acuity; LS-MD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS: Mental Composite Score; MHCS: Mental Health Composite Score; MS: Multiple Sklerose; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54; OR: Odds Ratio; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Physical Composite Score; PHCS: Physical Health Composite Score; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RR: Relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SF-36: Short Form 36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (nach Hedges‘ g); SOC: System-Organ-Klasse

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen für Ozanimod gegenüber der zVT bei mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit RRMS, deren Erkrankung hochaktiv ist, wie folgt:

Mortalität

Im Verlauf der Behandlungsphase der beiden relevanten Studien war in Teilpopulation RRMS2 kein Patient verstorben.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Ozanimod in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Krankheitsschübe, Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS sowie Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA bewertet.

Krankheitsschübe

Bezüglich des Auftretens von Krankheitsschüben konnte zu EOT für die Ozanimod-behandelten Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ARR im Vergleich zu IFN-β-1a-behandelten Patienten von 62 % beobachtet werden. Dieser große Effekt zu Gunsten von Ozanimod bestand unabhängig vom gewählten Analysemodell (Negativ-Binomial vs. Poisson) und davon, ob auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt wurden.

Durch die große Reduktion der Schubrate trägt Ozanimod zur Vermeidung eines schwerwiegenden Symptoms der Erkrankung bei.

Läsionslast als Maß der Krankheitsaktivität

Konsistent zur Verringerung der Schubrate war auch die mittels MRT bestimmte Krankheitsaktivität bei Ozanimod-Patienten sehr viel niedriger als bei Patienten unter IFN β-1a. Sowohl die Anzahl an GdE-Läsionen als auch die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen war zu EOT unter Ozanimod statistisch signifikant und mit 89 % bzw. 56 % in großem Ausmaß verringert.

Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

In Bezug auf die Behinderungsprogression gemessen anhand der EDSS konnten zu EOT keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. So wurde in beiden Behandlungsgruppen bei insgesamt niedriger Ereignisrate eine vergleichbare Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥ 1 Punkt, Bestätigung nach 6 Monaten) beobachtet. Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich in verschiedenen Sensitivitätsanalysen.

Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

Bei der Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC und LCLA ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt sowohl für die zusammengefassten z-Scores des MSFC/LCLA als auch für die Einzeldomänen T25FW, 9HPT, PASAT-3/SDMT und LCLA.

Hirnatrophie als Maß für die Krankheitsprogression

Neben der symptomatischen Behinderungsprogression ist die Bewertung der Krankheitsprogression anhand bildgebender Parameter von hoher klinischer Bedeutung. Als Kernparameter gilt in diesem Zusammenhang die Hirnatrophie, d. h. die Verringerung des Volumens entscheidender Hirnareale über die Zeit. In der IPD-Meta-Analyse zeigte sich hierzu, dass alle untersuchten Parameter der Hirnatrophie – normalisiertes Gesamt-Hirnvolumen, Volumen der kortikalen grauen Substanz und Thalamusvolumen – zu Monat 12 unter Ozanimod signifikant weniger stark verringert waren als unter IFN β-1a. Bezüglich der Veränderung der kortikalen grauen Substanz ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zudem einem klinisch relevanten Effekt von deutlichem Ausmaß gleichzusetzen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome infolge der deutlichen Vermeidung klinischer Schübe der MS beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Ozanimod mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens MSQoL-54 sowie des generischen Fragebogens SF-36 bestimmt. Die Auswertung des SF-36 erfolgte hierbei über die ersten 36 Items des MSQoL-54, die identisch zu den Items des SF-36 sind. Für die generische Lebensqualität wurde primär der Anteil der Patienten ausgewertet, die sich in den Summenscores PCS bzw. MCS um ≥ 5 Punkte verschlechtert hatten. Dieses Ansprechkriterium wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren regelmäßig als ausreichende Annäherung an eine MID für den SF-36 anerkannt.

Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

Bezüglich der Veränderung der MSQoL-54-Summenscores PHCS und MHCS zeigten sich nach 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hierbei waren die Ergebnisse des primär angewendeten ANCOVA-Modells vollständig konsistent zur Auswertung des Therapieeffekts über den Studienverlauf mittels MMRM.

Die zusätzliche Auswertung der Subskalen und Einzelitems des MSQoL-54 ergab hingegen einen statistisch signifikanten Vorteil von Ozanimod in der Subskala „Psychisches Wohlbefinden“, Ein klinisch relevanter Effekt konnte jedoch nicht sicher nachgewiesen werden.

Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

Bei der Auswertung der generischen Lebensqualität, gemessen als Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der SF-36-Summenscores PCS bzw. MCS um ≥5 Punkte gegenüber Baseline, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt konnten bezüglich der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** von Ozanimod in der Nutzendimension Lebensqualität **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der SUE, der schweren UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund UE bewertet. Des Weiteren wurden für die Bewertung des Zusatznutzens Unterschiede zwischen UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT sowie UE von spezifischem Interesse herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtraten der UE zeigte sich in der IPD-Meta-Analyse ein signifikanter Vorteil von Ozanimod gegenüber IFN β-1a. Da die Gesamtrate der UE sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält, ist dieses Ergebnis jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant.

Bei der Betrachtung der UE auf Ebene der SOC ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ozanimod in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Das relative Risiko eines entsprechenden Ereignisses war unter Ozanimod um 73 % niedriger als unter IFN β-1a, d. h. in erheblichem Ausmaß verringert. Die Unterschiede in dieser SOC sind insbesondere auf Unterschiede im PT „Grippeähnliche Erkrankung“ zurückzuführen, dessen relatives Risiko unter Ozanimod mit 90 % ebenfalls erheblich vermindert war.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

In allen weiteren UE-Kategorien (SUE, schwere UE, Therapieabbrüche wegen UE) ergaben sich sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

UESI waren im untersuchten Zeitraum nur sehr wenige aufgetreten; statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ozanimod und IFN β-1a wurden hierbei nicht beobachtet. Als Nebenanalyse wurde anhand des C-SSRS zudem untersucht, ob Patienten Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zeigen; auch hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Nebenwirkung eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die insbesondere auf einer bedeutsamen Vermeidung von grippeähnlichen Erkrankungen beruht. Auf Endpunktebene bestehen keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Nebenwirkungen von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien Radiance Part B und Sunbeam besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studien sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In den Endpunkten, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lässt, liegen über beide Studien homogene Ergebnisse vor. Der Therapieeffekt ist zudem über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent, tatsächliche Effektmodifikationen konnten nicht identifiziert werden. Hinweise, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig erscheinen lassen, liegen nicht vor. Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Ozanimod in der Teilpopulation RRMS2. Insbesondere führt die Anwendung von Ozanimod zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens von klinischen Schüben, was mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen ist. Des Weiteren ist auch das Risiko von grippeähnlicher Erkrankung unter Ozanimod erheblich reduziert, gleichbedeutend mit einer bedeutsamen Vermeidung anderer, d. h. nicht schwerwiegender Nebenwirkungen der Behandlung. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit in Teilpopulation **RRMS2** entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Ozanimod auszugehen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
RRMS1	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
RRMS2	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[24], Molenberghs 2010[25]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[26]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[27]) 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

[24] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[25] 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.
[26] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[27] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Celgene GmbH (2020): Zeposia®; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017 [Zugriff: 21.06.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose); Verfahrensnummer D-412. [Zugriff: 20.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5789/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-276.
7. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. [Zugriff: 25.04.2019]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
8. Miller AE, Rhoades RW (2012): Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current approaches and unmet needs. Current opinion in neurology; 25 Suppl:S4-10.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) (2014): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version, Stand: 13.08.2014). [Zugriff: 14.08.2018]. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ll_20140813.pdf.

10. Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH, Köhler W, Zettl UK (2017): Multiple Sklerose. 7. Auflage.
11. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP (2012): Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 18(8):1152-8.
12. Ross AP, Halper J, Harris CJ (2012): Assessing relapses and response to relapse treatment in patients with multiple sclerosis: a nursing perspective. International journal of MS care; 14(3):148-59.
13. Halper J (2007): The psychosocial effect of multiple sclerosis: the impact of relapses. J Neurol Sci; 256 Suppl 1:S34-8.
14. Kalb R (2007): The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. J Neurol Sci; 256 Suppl 1:S29-33.
15. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP (2012): Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. The patient; 5(1):57-69.
16. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B (2003): Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 9(3):260-74.
17. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. (2010): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain : a journal of neurology; 133(Pt 7):1914-29.
18. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y (2009): Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. Neurology; 73(20):1616-23.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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; Verfahrensnummer D-157. [Zugriff: 11.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Teriflunomid. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
21. Mostert JP, Koch MW, Steen C, Heersema DJ, De Groot JC, De Keyser J (2010): T2 lesions and rate of progression of disability in multiple sclerosis. Eur J Neurol; 17(12):1471-5.
22. Rovira A, Auger C, Alonso J (2013): Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord; 6(5):298-310.
23. Gaitan MI, Shea CD, Evangelou IE, Stone RD, Fenton KM, Bielekova B, et al. (2011): Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. Ann Neurol; 70(1):22-9.
24. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA (2018): Multiple Sclerosis. N Engl J Med; 378(2):169-80.
25. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC (2015): Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. Ther Adv Neurol Disord; 8(1):3-13.

26. Kurtzke JF (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology; 33(11):1444-52.
27. Uitdehaag BMJ (2018): Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis. CNS drugs; 32(6):543-58.
28. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T (2014): Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC neurology; 14:58.
29. van Munster CE, Uitdehaag BM (2017): Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. CNS drugs; 31(3):217-36.
30. Bosma L, Kragt JJ, Polman CH, Uitdehaag BM (2013): Walking speed, rather than Expanded Disability Status Scale, relates to long-term patient-reported impact in progressive MS. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 19(3):326-33.
31. Röver C, Nicholas R, Straube S, Friede T (2015): Changing EDSS Progression in Placebo Cohorts in Relapsing MS: A Systematic Review and Meta-Regression. PLoS One; 10(9):e0137052.
32. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF (2013): Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? Continuum (Minneapolis, Minn); 19(4 Multiple Sclerosis):901-21.
33. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, Uher T, Vaneckova M, Tyblova M, et al. (2018): Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. NeuroImage Clinical; 17:444-51.
34. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Hagemeier J, Vaughn CB, Kavak KS, Gandhi S, et al. (2018): Walking disability measures in multiple sclerosis patients: Correlations with MRI-derived global and microstructural damage. J Neurol Sci; 393:128-34.
35. Sormani MP, Kappos L, Radue EW, Cohen J, Barkhof F, Sprenger T, et al. (2017): Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 23(5):656-64.
36. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S (2013): Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. Dis Markers; 35(6):687-99.
37. Minneboo A, Uitdehaag BM, Jongen P, Vrenken H, Knol D, van Walderveen MA, et al. (2009): Association between MRI parameters and the MS severity scale: a 12 year follow-up study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 15(5):632-7.
38. Chen JT, Narayanan S, Collins DL, Smith SM, Matthews PM, Arnold DL (2004): Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. Neuroimage; 23(3):1168-75.
39. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA, et al. (2008): Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. Ann Neurol; 64(3):247-54.
40. Rudick RA, Lee JC, Nakamura K, Fisher E (2009): Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. J Neurol Sci; 282(1-2):106-11.
41. Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH (2006): Localization of grey matter atrophy in early RRMS : A longitudinal study. J Neurol; 253(11):1495-501.

42. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. (2018): Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. Ann Neurol; 83(2):210-22.
43. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. (2018): Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. Brain : a journal of neurology; 141(6):1665-77.
44. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. (2018): Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. Annals of neurology; 83(2):223-34.
45. Bisecco A, Stamenova S, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Docimo R, et al. (2018): Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. Brain Imaging Behav; 12(1):20-8.
46. Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJ, Reynolds R, Martin R (2015): Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. Nature reviews Neuroscience; 16(3):147-58.
47. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. (2012): Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. Brain : a journal of neurology; 135(Pt 10):2952-61.
48. Trapp BD, Vignos M, Dudman J, Chang A, Fisher E, Staugaitis SM, et al. (2018): Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study. The Lancet Neurology; 17(10):870-84.
49. Bendfeldt K, Blumhagen JO, Egger H, Loetscher P, Denier N, Kuster P, et al. (2010): Spatiotemporal distribution pattern of white matter lesion volumes and their association with regional grey matter volume reductions in relapsing-remitting multiple sclerosis. Human brain mapping; 31(10):1542-55.
50. Bö L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F (2007): Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. Archives of neurology; 64(1):76-80.
51. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. (2016): Brain health: time matters in multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders; 9 Suppl 1:S5-s48.
52. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC (1999): The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 5(4):244-50.
53. Strober L, DeLuca J, Benedict RH, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, et al. (2019): Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 25(13):1781-90.
54. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, Galetta SL, Kapoor R, Benedict R, et al. (2017): Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 23(5):734-47.
55. Baumstarck K, Boyer L, Boucekine M, Michel P, Pelletier J, Auquier P (2013): Measuring the quality of life in patients with multiple sclerosis in clinical practice: a necessary challenge. Multiple sclerosis international; 2013:524894.

56. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW (1995): A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 4(3):187-206.
57. Heiskanen S, Merilainen P, Pietila AM (2007): Health-related quality of life-testing the reliability of the MSQOL-54 instrument among MS patients. Scandinavian journal of caring sciences; 21(2):199-206.
58. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care; 31(3):247-63.
59. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care; 30(6):473-83.
60. Mapi Research Trust (2018): SF-36 Health Survey (SF-36® / SF-36v2®). [Zugriff: 25.11.2019]. URL: https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-36-health-survey.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Siltuximab; Verfahrensnummer D-119. [Zugriff: 02.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 - Guselkumab; Verfahrensnummer D-330. [Zugriff: 02.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 - Tofacitinib; Verfahrensnummer D-357. [Zugriff: 06.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 - Inotersen; Verfahrensnummer D-381. [Zugriff: 06.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf.
65. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS), National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI) (2010): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.03. [Zugriff: 16.12.2019]. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
66. Hauser SL, Oksenberg JR (2006): The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron; 52(1):61-76.
67. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. (2017): Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci; 372:331-41.

68. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. (2011): The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. The American journal of psychiatry; 168(12):1266-77.
69. Burke DL, Ensor J, Riley RD (2017): Meta-analysis using individual participant data: one-stage and two-stage approaches, and why they may differ. Statistics in medicine; 36(5):855-75.
70. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Zeposia. International non-proprietary name: ozanimod. Procedure No. EMEA/H/C/004835/0000. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
71. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS) (2004): G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. [Zugriff: 21.06.2019]. URL: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf.
72. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. [Zugriff: 21.06.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf.
73. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH (MSFP) (2019): Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. (Stand: August 2019). [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2019.pdf.
74. Celgene (2014): RPC01-201B - Radiance, Part B - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02047734). Stand des Eintrags: 24.06.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02047734
75. Receptos Inc (2013): RPC01-201 - Radiance - A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled (Part A) and Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - EU-CTR (2012-002714-40). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002714-40
76. Celgene (2014): RPC01-201B - Radiance, Part B - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02047734). Stand des Eintrags: 15.07.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047734
77. Celgene (2014): RPC01-301 - Sunbeam - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02294058). Stand des Eintrags:

08.05.2017. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02294058

78. Celgene International II Sàrl (2014): RPC01-301 - Sunbeam - A Phase 3, multi-center, randomized, Double-Blind, double-dummy, active controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing multiple sclerosis patients. - EU-CTR (2014-002320-27). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002320-27
79. Celgene (2014): RPC01-301 - Sunbeam - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02294058). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294058
80. Receptos Inc (2015): RPC01-301 - Sunbeam - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (PER-024-15). Stand des Eintrags: 20.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-15
81. Celgene International II Sàrl (2017): Radiance Part B - A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled (Part A) and Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients. Studienbericht. VERTRAULICH.
82. Celgene GmbH (2020): Technisches Dokument zur Zusammenfassung der Analysen, die für das Nutzendossier von Ozanimod berechnet wurden (unveränderte Ausgabe der Statistik-Software).
83. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. (2019): Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. The Lancet Neurology; 18(11):1021-33.
84. Celgene International II Sàrl (2017): Sunbeam - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients. Studienbericht. VERTRAULICH.
85. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. (2019): Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. The Lancet Neurology; 18(11):1009-20.
86. Fischer JS, Jak A, Kniker J, Rudick R, Cutter G (2001): Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) - Administration and Scoring Manual. Revised, October 2001. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC_Manual_and_Forms.pdf.
87. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RH (2010): Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis

Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 16(2):228-37.
88. Vickrey B (1995): Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-(MSQOL-54).
89. Grassi M, Nucera A (2010): Dimensionality and Summary Measures of the SF-36 v1.6: Comparison of Scale- and Item-Based Approach Across ECRHS II Adults Population. Value in Health; 13(4):469-78.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte - Nr. 313. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 14.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf.
91. Roche Pharma AG (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ocrelizumab (Ocrevus®). Modul 4A "Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)". [Zugriff: 08.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2274/2018-01-10_Modul4A_Ocrelizumab.pdf.
92. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[28]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-131 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to April 14, 2020
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [92], „Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	503.984
2	randomized.mp.	834.614
3	placebo.mp.	213.683
4	1 OR 2 OR 3	897.637
5	(ozanimod* OR zeposia).mp.	59
6	(rpc1063 OR "rpc 1063" or rpc-1063).mp.	9
7	5 OR 6	60
8	4 AND 7	16

Tabelle 4-132 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 April 14
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [92], „Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(random* or double-blind*).tw.	1.570.434
2	placebo*.mp.	451.153
3	1 OR 2	1.775.512
4	exp ozanimod/	245
5	(ozanimod* OR zeposia).mp.	259
6	(rpc1063 OR "rpc 1063" or rpc-1063).mp.	116
7	4 OR 5 OR 6	293
8	3 AND 7	114

Tabelle 4-133 (Anhang): Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	16.04.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 5

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ozanimod*	78
2	zeposia	0
2	rpc1063 OR rpc-1063 OR "rpc 1063"	36
3	#1 OR #2 OR #3	91
4	#1 OR #2 OR #3; Limit: In Trials	90

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-134 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov (Expert Search)
Datum der Suche	16.04.2020
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	ozanimod OR zeposia OR rpc1063 OR rpc-1063 OR (rpc 1063)
Treffer	22

Tabelle 4-135 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http:\\www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.04.2020
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	ozanimod* OR zeposia OR rpc1063 OR rpc-1063 OR (rpc 1063)
Treffer	12

Tabelle 4-136 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	24.04.2020
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	ozanimod* OR zeposia OR rpc1063 OR rpc-1063 OR rpc 1063
Treffer	168 Einträge für 36 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

RRMS1

Tabelle 4-137 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS1)

Zitat	Titel	Ausschluss-grund
1	Cohen JA, Arnold DL, Comi G, Bar-Or A, Gujrathi S, Hartung JP, et al. (2016): Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet Neurology; 15(4):373-81.	A3
2	Cohen JA, Comi G, Arnold DL, Bar-Or A, Selmaj KW, Steinman L, et al. (2018): Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study. Multiple Sclerosis Journal	A3

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – zVT nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Studiendauer < 6 Monate
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
A8 – Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (gilt nur für Cochrane-Suche)

RRMS2

Tabelle 4-138 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RRMS2)

Zitat	Titel	Ausschluss-grund
1	Cohen JA, Arnold DL, Comi G, Bar-Or A, Gujrathi S, Hartung JP, et al. (2016): Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet Neurology; 15(4):373-81.	A3
2	Cohen JA, Comi G, Arnold DL, Bar-Or A, Selmaj KW, Steinman L, et al. (2018): Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study. Multiple Sclerosis Journal	A3

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – zVT nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Studiendauer < 6 Monate
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
A8 – Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (gilt nur für Cochrane-Suche)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

RRMS1

Tabelle 4-139 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov) (RRMS1)

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
1	Celgene (2019): RPC-1063-CP-002 U1111-1244-6464 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of Ozanimod in Healthy Adult Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04211558). Stand des Eintrags: 26.12.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04211558	NCT04211558	A1
2	Celgene (2019): RPC-1063-CP-001 U1111-1239-1156 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04149678). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04149678	NCT04149678	A1
3	Celgene (2019): RPC-1063-MS-001 U1111-1240-5667 (Other Identifier: WHO) - A Multicenter, Longitudinal, Open-Label, Single-Arm Study Describing Cognitive Processing Speed Changes in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Ozanimod (RPC-1063) - ClinicalTrials.gov (NCT04140305). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04140305	NCT04140305	A5
4	Celgene (2019): RPC01-3103 U1111-1230-3228 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT03915769). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03915769	NCT03915769	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
5	Celgene (2018): RPC01-1913 U1111-1218-6630 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03694119). Stand des Eintrags: 19.07.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694119	NCT03694119	A1
6	Celgene (2018): RPC01-1914 U1111-1215-6267 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03644576). Stand des Eintrags: 30.05.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03644576	NCT03644576	A1
7	Celgene (2018): RPC01-1915 U1111-1219-5905 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03665610). Stand des Eintrags: 06.02.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03665610	NCT03665610	A1
8	Celgene (2018): RPC01-1912 U1111-1215-6965 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03624959). Stand des Eintrags: 30.05.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03624959	NCT03624959	A1
9	Celgene (2018): RPC01-3204 U1111-1203-8203 (Registry Identifier: WHO) 2017-004295-55 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03467958). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03467958	NCT03467958	A1
10	Celgene (2018): RPC01-3203 U1111-1203-8002 (Registry Identifier: WHO) 2017-004294-14 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03464097). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03464097	NCT03464097	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
11	Celgene (2018): RPC01-3202 U1111-1203-7949 (Registry Identifier: WHO) 2017-004293-33 (EudraCT Number) - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03440385). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03440385	NCT03440385	A1
12	Celgene (2018): RPC01-3201 U1111-1203-7225 (Registry Identifier: WHO) 2017-004292-31 (EudraCT Number) - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03440372). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03440372	NCT03440372	A1
13	Celgene (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02994381). Stand des Eintrags: 27.01.2017. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02994381	NCT02994381	A1
14	Celgene (2016): RPC01-1001 - A Phase I, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-Label Study to Evaluate the Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC 1063 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT02797015). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02797015	NCT02797015	A3
15	Celgene (2015): RPC01-3001 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02576717). Stand des Eintrags: 17.10.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02576717	NCT02576717	A5
16	Celgene (2015): RPC01-3102 2015-001600-64 (EudraCT Number) U1111-1218-0284 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT02531126). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02531126	NCT02531126	A1
17	Celgene (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial With Extension Period to Access Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02531113). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02531113	NCT02531113	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
18	Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT02435992). Stand des Eintrags: 31.01.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02435992	NCT02435992	A1
19	Celgene (2014): RPC01-301 2014-002320-27 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02294058). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02294058	NCT02294058	E
20	Celgene (2014): RPC01-201-PartB 2012-002714-40 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02047734). Stand des Eintrags: 24.06.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02047734	NCT02047734	E
21	Celgene (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT01647516). Stand des Eintrags: 16.07.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01647516	NCT01647516	A1
22	Celgene (2012): RPC01-201-PartA 2012-002714-40 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01628393). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01628393	NCT01628393	A3

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – zVT nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Studiendauer < 6 Monate
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
E – eingeschlossen

Tabelle 4-140 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR) (RRMS1)

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
23	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2014): RPC01-301 - A Phase 3, multi-center, randomized, Double-Blind, double-dummy, active controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing multiple sclerosis patients. - EU-CTR (2014-002320-27). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002320-27	2014-002320-27	E
24	Receptos, Inc. (2013): RPC01-201 - A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled (Part A) and Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - EU-CTR (2012-002714-40). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002714-40	2012-002714-40	E
25	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-3102 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - EU-CTR (2015-001600-64). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001600-64	2015-001600-64	A1
26	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-3101 - and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - EU-CTR (2015-000319-41). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000319-41	2015-000319-41	A1
27	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - EU-CTR (2015-002500-91). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002500-91	2015-002500-91	A3
28	Celgene International II Sarl (CISII) awholly owned subsidiary of Celgene Corporation (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial with Extension Period to Assess Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - EU-CTR (2015-002025-19). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002025-19	2015-002025-19	A1
29	Celgene International II Sàrl (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - EU-CTR (2016-003073-18). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003073-18	2016-003073-18	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
30	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004295-55). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004295-55	2017-004295-55	A1
31	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004294-14). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004294-14	2017-004294-14	A1
32	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3202 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004293-33). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004293-33	2017-004293-33	A1
33	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - EU-CTR (2012-003123-38). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003123-38	2012-003123-38	A1
34	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3201 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004292-31). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004292-31	2017-004292-31	A1

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – zVT nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Studiendauer < 6 Monate
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
E – eingeschlossen

Tabelle 4-141 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP) (RRMS1)

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
35	Celgene (2014): 2014-002320-27 RPC01-301 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02294058). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294058	NCT02294058	E
36	Celgene (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - WHO ICTRP (NCT02994381). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994381	NCT02994381	A1
37	Celgene (2016): RPC01-1001 - A Phase I, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-Label Study to Evaluate the Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC 1063 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT02797015). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797015	NCT02797015	A3
38	Celgene (2018): RPC01-1915 U1111-1219-5905 - A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03665610). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665610	NCT03665610	A1
39	Celgene (2018): RPC01-1912 U1111-1215-6965 - A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03624959). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624959	NCT03624959	A1
40	Celgene (2018): RPC01-1914 U1111-1215-6267 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03644576). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644576	NCT03644576	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
41	Celgene (2012): 2012-002714-40 RPC01-201-PartA - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT01628393). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01628393	NCT01628393	A3
42	Celgene (2014): 2012-002714-40 RPC01-201-PartB - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02047734). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047734	NCT02047734	E
43	Celgene (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT01647516). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647516	NCT01647516	A1
44	Celgene (2018): RPC01-1913 U1111-1218-6630 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03694119). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694119	NCT03694119	A1
45	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-HU	2015-002500-91	A3
46	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): 2015-000319-41-DE NCT02435992 RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Efficacy and Safety Study of RPC1063 in Ulcerative Colitis (2015-000319-41). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000319-41-NL	2015-000319-41	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
47	Celgene International II Sàrl (CIS II), a wholly owned subsidiary of Celgene Corporation (2015): 126,740 2015-002025-19-HU NCT02531113 RPC01-2201 - An open-label study to assess improvement in patients with Moderate to Severe Crohn's Disease taking RPC1063 orally - WHO ICTRP (2015-002025-19). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002025-19-PL	2015-002025-19	A1
48	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004294-14-HU RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004294-14). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004294-14-DE	2017-004294-14	A1
49	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): 2015-002500-91-HU NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-BE	2015-002500-91	A3
50	Celgene (2019): RPC-1063-CP-001 U1111-1239-1156 - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT04149678). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04149678	NCT04149678	A1
51	Celgene International II Sàrl (2018): NCT03440372 RPC01-3201 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004292-31). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004292-31-LV	2017-004292-31	A1
52	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004295-55-HU RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004295-55). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004295-55-LV	2017-004295-55	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
53	Celgene International II Sàrl (2018): NCT03440385 RPC01-3202 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004293-33). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004293-33-HU	2017-004293-33	A1
54	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): 2015-002500-91-HU NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-BG	2015-002500-91	A3
55	Celgene International II Sàrl (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - ADME study of [14C]-RPC1063 in healthy male subjects (QCL117686) - WHO ICTRP (2016-003073-18). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003073-18-GB	2016-003073-18	A1
56	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004295-55-HU RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004295-55). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004295-55-SK	2017-004295-55	A1
57	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004294-14-HU RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004294-14). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004294-14-SK	2017-004294-14	A1
58	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004295-55-HU RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004295-55). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004295-55-LT	2017-004295-55	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
59	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004294-14-HU RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004294-14). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004294-14-LT	2017-004294-14	A1
60	Celgene (2019): RPC-1063-CP-002 U1111-1244-6464 - A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of Ozanimod in Healthy Adult Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT04211558). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211558	NCT04211558	A1
61	Celgene International II Sàrl (2015): NCT02531126 RPC01-3102 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Efficacy and Safety Study of long-term RPC1063 in Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (2015-001600-64). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001600-64-CZ	2015-001600-64	A1
62	Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT02435992). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435992	NCT02435992	A1
63	Celgene (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial With Extension Period to Access Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - WHO ICTRP (NCT02531113). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531113	NCT02531113	A1
64	Celgene (2018): 2017-004292-31 RPC01-3201 U1111-1203-7225 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03440372). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440372	NCT03440372	A1
65	Celgene (2018): 2017-004293-33 RPC01-3202 U1111-1203-7949 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03440385). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440385	NCT03440385	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
66	Celgene (2018): 2017-004294-14 RPC01-3203 U1111-1203-8002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03464097). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464097	NCT03464097	A1
67	Celgene (2018): 2017-004295-55 RPC01-3204 U1111-1203-8203 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03467958). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467958	NCT03467958	A1
68	Celgene (2019): RPC01-3103 U1111-1230-3228 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT03915769). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915769	NCT03915769	A1
69	Celgene (2019): RPC-1063-MS-001 U1111-1240-5667 - A Multicenter, Longitudinal, Open-Label, Single-Arm Study Describing Cognitive Processing Speed Changes in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Ozanimod (RPC-1063) - WHO ICTRP (NCT04140305). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140305	NCT04140305	A5
70	Receptos Inc, (2015): - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (PER-024-15). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-15	PER-024-15	E

A1 – Population nicht wie definiert

A2 – Prüfintervention nicht wie definiert

A3 – zVT nicht wie definiert

A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet

A5 – keine Studie im RCT-Design

A6 – Studiendauer < 6 Monate

A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch

E – eingeschlossen

RRMS2

Tabelle 4-142 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov) (RRMS2)

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
1	Celgene (2019): RPC-1063-CP-002 U1111-1244-6464 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of Ozanimod in Healthy Adult Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04211558). Stand des Eintrags: 26.12.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04211558	NCT04211558	A1
2	Celgene (2019): RPC-1063-CP-001 U1111-1239-1156 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04149678). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04149678	NCT04149678	A1
3	Celgene (2019): RPC-1063-MS-001 U1111-1240-5667 (Other Identifier: WHO) - A Multicenter, Longitudinal, Open-Label, Single-Arm Study Describing Cognitive Processing Speed Changes in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Ozanimod (RPC-1063) - ClinicalTrials.gov (NCT04140305). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04140305	NCT04140305	A5
4	Celgene (2019): RPC01-3103 U1111-1230-3228 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT03915769). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03915769	NCT03915769	A1
5	Celgene (2018): RPC01-1913 U1111-1218-6630 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03694119). Stand des Eintrags: 19.07.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694119	NCT03694119	A1
6	Celgene (2018): RPC01-1914 U1111-1215-6267 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03644576). Stand des Eintrags: 30.05.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03644576	NCT03644576	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
7	Celgene (2018): RPC01-1915 U1111-1219-5905 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03665610). Stand des Eintrags: 06.02.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03665610	NCT03665610	A1
8	Celgene (2018): RPC01-1912 U1111-1215-6965 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03624959). Stand des Eintrags: 30.05.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03624959	NCT03624959	A1
9	Celgene (2018): RPC01-3204 U1111-1203-8203 (Registry Identifier: WHO) 2017-004295-55 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03467958). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03467958	NCT03467958	A1
10	Celgene (2018): RPC01-3203 U1111-1203-8002 (Registry Identifier: WHO) 2017-004294-14 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03464097). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03464097	NCT03464097	A1
11	Celgene (2018): RPC01-3202 U1111-1203-7949 (Registry Identifier: WHO) 2017-004293-33 (EudraCT Number) - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03440385). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03440385	NCT03440385	A1
12	Celgene (2018): RPC01-3201 U1111-1203-7225 (Registry Identifier: WHO) 2017-004292-31 (EudraCT Number) - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03440372). Stand des Eintrags: 09.04.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03440372	NCT03440372	A1
13	Celgene (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02994381). Stand des Eintrags: 27.01.2017. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02994381	NCT02994381	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
14	Celgene (2016): RPC01-1001 - A Phase I, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-Label Study to Evaluate the Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC 1063 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT02797015). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02797015	NCT02797015	A3
15	Celgene (2015): RPC01-3001 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02576717). Stand des Eintrags: 17.10.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02576717	NCT02576717	A5
16	Celgene (2015): RPC01-3102 2015-001600-64 (EudraCT Number) U1111-1218-0284 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT02531126). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02531126	NCT02531126	A1
17	Celgene (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial With Extension Period to Access Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02531113). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02531113	NCT02531113	A1
18	Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT02435992). Stand des Eintrags: 31.01.2020. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02435992	NCT02435992	A1
19	Celgene (2014): RPC01-301 2014-002320-27 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02294058). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02294058	NCT02294058	E

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
20	Celgene (2014): RPC01-201-PartB 2012-002714-40 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02047734). Stand des Eintrags: 24.06.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02047734	NCT02047734	E
21	Celgene (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT01647516). Stand des Eintrags: 16.07.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01647516	NCT01647516	A1
22	Celgene (2012): RPC01-201-PartA 2012-002714-40 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01628393). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01628393	NCT01628393	A3

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – zVT nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Studiendauer < 6 Monate
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
E – eingeschlossen

Tabelle 4-143 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR) (RRMS2)

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
23	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2014): RPC01-301 - A Phase 3, multi-center, randomized, Double-Blind, double-dummy, active controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing multiple sclerosis patients. - EU-CTR (2014-002320-27). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002320-27	2014-002320-27	E

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
24	Receptos, Inc. (2013): RPC01-201 - A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled (Part A) and Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - EU-CTR (2012-002714-40). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002714-40	2012-002714-40	E
25	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-3102 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - EU-CTR (2015-001600-64). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001600-64	2015-001600-64	A1
26	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-3101 - and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - EU-CTR (2015-000319-41). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000319-41	2015-000319-41	A1
27	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - EU-CTR (2015-002500-91). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002500-91	2015-002500-91	A3
28	Celgene International II Sarl (CISII) awholly owned subsidiary of Celgene Corporation (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial with Extension Period to Assess Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - EU-CTR (2015-002025-19). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002025-19	2015-002025-19	A1
29	Celgene International II Sàrl (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - EU-CTR (2016-003073-18). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003073-18	2016-003073-18	A1
30	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn’s Disease - EU-CTR (2017-004295-55). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004295-55	2017-004295-55	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
31	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004294-14). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004294-14	2017-004294-14	A1
32	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3202 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004293-33). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004293-33	2017-004293-33	A1
33	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - EU-CTR (2012-003123-38). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003123-38	2012-003123-38	A1
34	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3201 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004292-31). [Zugriff: 16.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004292-31	2017-004292-31	A1

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – zVT nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Studiendauer < 6 Monate
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
E – eingeschlossen

Tabelle 4-144 (Anhang): Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP) (RRMS2)

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
35	Celgene (2014): 2014-002320-27 RPC01-301 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02294058). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294058	NCT02294058	E
36	Celgene (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - WHO ICTRP (NCT02994381). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994381	NCT02994381	A1
37	Celgene (2016): RPC01-1001 - A Phase I, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-Label Study to Evaluate the Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC 1063 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT02797015). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797015	NCT02797015	A3
38	Celgene (2018): RPC01-1915 U1111-1219-5905 - A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03665610). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665610	NCT03665610	A1
39	Celgene (2018): RPC01-1912 U1111-1215-6965 - A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03624959). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624959	NCT03624959	A1
40	Celgene (2018): RPC01-1914 U1111-1215-6267 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03644576). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644576	NCT03644576	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
41	Celgene (2012): 2012-002714-40 RPC01-201-PartA - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT01628393). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01628393	NCT01628393	A3
42	Celgene (2014): 2012-002714-40 RPC01-201-PartB - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02047734). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047734	NCT02047734	E
43	Celgene (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT01647516). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647516	NCT01647516	A1
44	Celgene (2018): RPC01-1913 U1111-1218-6630 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03694119). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694119	NCT03694119	A1
45	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-HU	2015-002500-91	A3
46	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): 2015-000319-41-DE NCT02435992 RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Efficacy and Safety Study of RPC1063 in Ulcerative Colitis (2015-000319-41). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000319-41-NL	2015-000319-41	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
47	Celgene International II Sàrl (CIS II), a wholly owned subsidiary of Celgene Corporation (2015): 126,740 2015-002025-19-HU NCT02531113 RPC01-2201 - An open-label study to assess improvement in patients with Moderate to Severe Crohn's Disease taking RPC1063 orally - WHO ICTRP (2015-002025-19). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002025-19-PL	2015-002025-19	A1
48	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004294-14-HU RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004294-14). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004294-14-DE	2017-004294-14	A1
49	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): 2015-002500-91-HU NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-BE	2015-002500-91	A3
50	Celgene (2019): RPC-1063-CP-001 U1111-1239-1156 - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT04149678). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04149678	NCT04149678	A1
51	Celgene International II Sàrl (2018): NCT03440372 RPC01-3201 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004292-31). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004292-31-LV	2017-004292-31	A1
52	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004295-55-HU RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004295-55). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004295-55-LV	2017-004295-55	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
53	Celgene International II Sàrl (2018): NCT03440385 RPC01-3202 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004293-33). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004293-33-HU	2017-004293-33	A1
54	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): 2015-002500-91-HU NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-BG	2015-002500-91	A3
55	Celgene International II Sàrl (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - ADME study of [14C]-RPC1063 in healthy male subjects (QCL117686) - WHO ICTRP (2016-003073-18). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003073-18-GB	2016-003073-18	A1
56	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004295-55-HU RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004295-55). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004295-55-SK	2017-004295-55	A1
57	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004294-14-HU RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004294-14). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004294-14-SK	2017-004294-14	A1
58	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004295-55-HU RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004295-55). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004295-55-LT	2017-004295-55	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
59	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004294-14-HU RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004294-14). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004294-14-LT	2017-004294-14	A1
60	Celgene (2019): RPC-1063-CP-002 U1111-1244-6464 - A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of Ozanimod in Healthy Adult Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT04211558). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211558	NCT04211558	A1
61	Celgene International II Sàrl (2015): NCT02531126 RPC01-3102 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Efficacy and Safety Study of long-term RPC1063 in Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (2015-001600-64). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001600-64-CZ	2015-001600-64	A1
62	Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT02435992). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435992	NCT02435992	A1
63	Celgene (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial With Extension Period to Access Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - WHO ICTRP (NCT02531113). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531113	NCT02531113	A1
64	Celgene (2018): 2017-004292-31 RPC01-3201 U1111-1203-7225 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03440372). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440372	NCT03440372	A1
65	Celgene (2018): 2017-004293-33 RPC01-3202 U1111-1203-7949 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03440385). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440385	NCT03440385	A1

Nr.	Titel	Register-nummer	Auschluss-grund
66	Celgene (2018): 2017-004294-14 RPC01-3203 U1111-1203-8002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03464097). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464097	NCT03464097	A1
67	Celgene (2018): 2017-004295-55 RPC01-3204 U1111-1203-8203 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03467958). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467958	NCT03467958	A1
68	Celgene (2019): RPC01-3103 U1111-1230-3228 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT03915769). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915769	NCT03915769	A1
69	Celgene (2019): RPC-1063-MS-001 U1111-1240-5667 - A Multicenter, Longitudinal, Open-Label, Single-Arm Study Describing Cognitive Processing Speed Changes in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Ozanimod (RPC-1063) - WHO ICTRP (NCT04140305). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140305	NCT04140305	A5
70	Receptos Inc, (2015): - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (PER-024-15). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-15	PER-024-15	E

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – zVT nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Studiendauer < 6 Monate
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
E – eingeschlossen

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Radiance Part B (RPC01-201B)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel Das primäre Ziel der Studie Radiance Part B war es zu bestimmen, ob Ozanimod (RPC1063) in seiner klinischen Wirksamkeit IFN β-1A (Avonex®) bezüglich der Reduktion der Rate klinischer Schübe am Ende von Monat 24 bei Patienten mit RMS überlegen ist. Sekundäre Studienziele • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf den Anteil der Patienten mit neuen/vergrößerten T2-Läsionen zu Monat 24 • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit IFN β-1A bezüglich der Verzögerung der Behinderungs-progression, gemessen mithilfe des MSFC, und der Verzögerung der Sehfähigkeitsverschlechterung, gemessen mithilfe des LCLA, überlegen ist • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit IFN β-1A bezüglich der Verzögerung der Behinderungs-progression, gemessen mithilfe der EDSS, überlegen ist • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf die Hirnatrophie über 24 Monate • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf die patienten-berichtete Lebensqualität, gemessen mithilfe des MSQoL-54 • Bestimmen der Sicherheit und Verträglichkeit von Ozanimod bei RMS-Patienten Explorative Studienziele • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf weitere MRT-Parameter einschließlich der Anzahl und des Volumens von GdE-Läsionen, des Volumens von T2-Läsionen, der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, dem Volumen nicht anreichernder T1-Läsionen, der Anzahl neuer, nicht anreichernder T1-Läsionen und der Messung der Hirnatrophie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Radiance-Studie Part B war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppendesign zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod bei Patienten mit RMS. In Part B der Radiance-Studie wurden zwei Ozanimod-Dosierungen täglich über einen Zeitraum von 24 Monaten verabreicht und mit der Anwendung einer aktiven Kontrolle, IFN β-1A 30 µg i. m. einmal wöchentlich, verglichen. Patienten konnten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation entweder an der offenen Extensionsstudie RPC01-3001 teilnehmen oder beendeten die Studie mit einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Radiance Part B wurde begonnen, nachdem das Data Monitoring Committee die Ergebnisse der Interimanalyse von Part A begutachtet und eine Bewertung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses anhand der dort erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durchgeführt hatte. Patienten, die an Part A der Studie teilgenommen hatten, waren von einer Teilnahme an Part B ausgeschlossen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Version 2.0 – Global, 14.09.2012</u> • Veränderung der Behandlungsdauer auf 24 Monate für alle Patienten in der Studie • Veränderung der Selektionskriterien insofern, dass Patienten mit SPMS nicht mehr ausgeschlossen werden sollten und dass Patienten nicht-lymphozyten-dezimierende, krankheits-modifizierende MS-Wirkstoffe zwischen der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und der Randomisierung absetzen mussten • Veränderung des Zeitplans zum Sammeln pharmakokinetischer Proben • Ergänzung des QuantiFERON-Gold-Tests zum Tuberkulose-Screening als Alternative zum Tuberkulin-Test • Klarstellung des Entblindungsprozesses für einzelne Patienten • Timing der Behandlung von Schüben <u>Version 2.0 – Georgien, Ukraine, 25.09.2012</u> • Testung der Lungendiffusionskapazität wurde aus dem Phase-2/3-Protokoll entfernt (Ausrüstung in Region nicht verfügbar) <u>Version 3.0 – Global, 31.07.2013</u> • Ergänzung eines explorativen Endpunkts: „Anzahl gadolinium-anreichernder Läsionen nach 24 Monaten“ • Erhöhung der Fallzahl auf 1.200 Patienten, 400 Patienten pro Arm (basiert auf der Interimsanalyse aus Part A; erhöht von 900 Patienten, 300 Patienten pro Arm) • Veränderung der Selektionskriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Einschlusskriterium 8: Klarstellung der sexuellen Abstinenz ○ Einschlusskriterium 9: Klarstellung des Nachweises der Immunisierung gegen Varicella-Zoster-Virus ○ Ausschlusskriterium 6: Spezifizierung der ausgeschlossenen kardialen Erkrankungen ○ Ausschlusskriterium 9: Spezifizierung der Diabetes-mellitus-Vorgeschichte ○ Ausschluss von Patienten mit früherer Behandlung mit monoklonalem Antikörper entfernt ○ Ausschlusskriterium 24 ergänzt: Ausschluss krankheitsmodifizierender Therapien ○ Ausschlusskriterium 27: Spezifizierung des Ausschluss von Arzneimitteln, die zur Verlängerung des QT-Intervalls mit einem Risiko der Torsade-de-pointes-Tachykardie führen ○ Ausschlusskriterium B12 entfernt: Vitamin-B12-Defizienz • Anpassung der statistischen Methoden • Klarstellung der primären Analyse (nach Anfrage der U.S. Food and Drug Administration [FDA]) <u>Version 3.0 B – Georgien, Russland und Ukraine, 10.10.2013</u> • Amendment zur Aufteilung des Phase-3-Anteils der Protokolle für Georgien, Russland und die Ukraine <u>Version 3.0 B – Weißrussland, 06.02.2014</u> • Aufnahme von Weißrussland in das regionen-spezifische Protokoll (3.0B – Georgien, Russland und Ukraine) und Aufnahme eines weiteren Dienstleisters (PSI) in das Protokoll <u>Version 3.1 – Vereinigtes Königreich, 15.04.2014</u> • Verpflichtender Studienabbruch für alle Patienten, bei denen eines der protokoll-definierten UESI, eine Schwangerschaft oder eine interkurrierende Erkrankung oder Komplikation vorlag. • Befähigung des Prüfarztes Patienten aufgrund eines medizinischen Notfalls zu entblinden, ohne vorher den Medizinischen Monitor kontaktiert zu haben. <u>Version 4.0 – Global, 01.10.2014</u> • Änderung des statistischen Auswertungsplans und an Endpunkten in Reaktion auf eine Korrespondenz mit der FDA vom 28.02.2013 und konsistent mit den Änderungen aus dem Protokoll-Amendment SN0039 vom 28.08.2014 für die Sunbeam-Studie <u>Version 4.0 B – Georgien, Russland, Ukraine, Weißrussland, 28.10.2014</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Übertragung der Änderungen aus globalem Protokoll 4.0 auf regionalspezifisches Protokoll für Georgien, Russland, Ukraine und Weißrussland
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. MS, diagnostiziert nach den 2010 revidierten McDonald-Kriterien 2. Schubförmiger klinischer Verlauf konsistent zur RMS und Vorgeschichte mit MRT-Läsionen im Gehirn konsistent zur MS 3. Alter: 18–55 Jahre 4. EDSS-Score zwischen 0 und 5,0 zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung 5. Eines der folgenden Kriterien zur Krankheitsaktivität erfüllt: a. Mindestens 1 dokumentierter Schub innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening ODER b. Mindestens 1 dokumentierter Schub innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening und Nachweis mindestens einer GdE-Läsion im Hirn-MRT innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung 6. Vorgeschichte ohne Schübe im Zeitraum von 30 Tagen vor dem Screening bis zur Randomisierung; innerhalb dieses Zeitraums mussten Patienten klinisch stabil sein und keine systemische Kortikosteroidtherapie oder ACTH (adrenokortikotrophes Hormon) erhalten haben 7. Befähigung eine Einverständniserklärung abzugeben und sich an die Vorgaben des Protokolls zu halten zu können 8. Potentiell fortpflanzungsfähige Patienten (männlich oder weiblich) mussten im Verlauf der Studie und bis 30 Tage nach der letzten Medikamenteneinnahme eine akzeptierte Verhütungsmethode anwenden (in dieser Studie akzeptierte Methoden: chirurgische Sterilisation, intrauterine Vorrichtungen, orale Kontrazeptiva, kontrazeptive Pflaster, langwirksame, injizierbare Kontrazeptiva, Vasektomie oder Doppelbarriere-Methoden [Kondom oder Diaphragma und Spermizid ODER Kondom und Diaphragma]) oder mussten sich tatsächlicher sexueller Abstinenz verpflichten (periodische Abstinenz [Kalender-, symptothermale, post-ovulationäre Methoden] und Coitus Interruptus sind keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption) 9. Dokumentierter positiver Varicella-Zoster-Virus-Immunoglobulin-G-Antikörper-Status oder abgeschlossene Varicella-Zoster-Virus-Impfung mindestens 30 Tage vor Studieneintritt <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Primär progressive MS zum Zeitpunkt des Screenings 2. Krankheitsdauer 15 Jahre oder länger bei Patienten mit einem EDSS-Wert ≤2,0 3. Kontraindikation gegenüber MRT oder gadoliniumhaltigem Kontrastmittel, z. B. bekannte Allergie gegen gadoliniumhaltige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontrastmittel, Niereninsuffizienz, Klaustrophobie, inkompatible Körpergröße, Herzschrittmacher, Cochlea-Implantat, intrakraniale Gefäßklemmen 4. Inkompatibilität gegenüber Anwendung von IFN β (z. B. nicht tolerierbare Nebenwirkungen), einschließlich: a. Frühere Absetzung der IFN-β-1A-Therapie aufgrund schlechter Verträglichkeit b. Frühere Absetzung der IFN-β-1A-Therapie aufgrund von Leberfunktionsstörungen oder anderen Toxizitäten c. Frühere Absetzung der IFN-β-Therapie aufgrund schlechter Verträglichkeit oder Toxizität, die vermutlich bei der Therapie mit IFN-β-1A-Therapie wieder auftreten würde *Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit dem allgemeinen Gesundheitszustand* 5. Schwangerschaft, stillend oder positiver Serumtest auf β-hCG (*beta human chorionic gonadotropin*) in der Screening-Untersuchung 6. Klinisch relevante hepatische, neurologische, pulmonale, ophthalmologische, endokrine, renale oder andere bedeutende systemische Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Durchführung des Studienprotokolls oder der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnte oder den Patienten durch die Teilnahme an der Studie einem Risiko aussetzen könnte 7. Spezifische kardiale Erkrankungen, einschließlich Vorgeschichte mit oder Vorhandensein von: a. Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Monate) aufgetretener Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, dekompensierte Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit der stationären Aufnahme, Herzinsuffizienz der Klasse III/IV, Sinusknotensyndrom oder schwere, unbehandelte Schlafapnoe b. Anhand der Fridericia-Formel bestimmte Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTcF: > 450 ms bei Männern, > 470 ms bei Frauen) oder gesteigertes Risiko für eine QT-Intervall-Verlängerung (z. B. Hypokalämie, Hypomagnesämie, angeborenes Long-QT-Syndrom, gleichzeitige Therapie mit QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln) c. Patienten mit vorbestehenden, stabilen kardialen Erkrankungen, deren Teilnahme nicht durch eine ausreichende Untersuchung durch einen Kardiologen freigegeben wurde d. Andere klinische relevante Weiterleitungsstörungen oder andere relevante kardiale Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Gesundheit des Patienten in der Studie in bedeutendem Ausmaß gefährden könnte 8. Ruhepuls zum Screening von weniger als 55 Schlägen pro Minute

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Diabetes mellitus Typ 1 oder unkontrollierter Diabetes mellitus Typ 2 mit Hämoglobin A1c > 7 % oder diabetische Patienten mit relevanten Komorbiditäten wie z. B. Retinopathie oder Nephropathie 10. Vorgeschichte mit Uveitis 11. Bekannte aktive bakterielle, virale, Pilz-, mykobakterielle oder andere Infektion (einschließlich Tuberkulose oder atypischer mykobakterieller Erkrankung [mit Ausnahme von Pilzinfektion des Nagelbetts, geringfügiger Infektion der oberen Atemwege und geringfügige Hauterkrankungen]) oder andere bedeutende Episoden einer Infektion, die eine stationäre Aufnahme, eine i. v. Behandlung mit Antibiotika innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder mit oralen Antibiotika innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening bedingen 12. Vorgeschichte mit oder bekanntes Vorhandensein einer rekurrenten oder chronischen Infektion (z. B. Hepatitis A, B oder C, humanes Immunodefizienz-Virus [HIV], Syphilis, Tuberkulose); rekurrente Infektionen des Harntrakts waren erlaubt (Testung der viralen Serologie und Syphilis-Testung wurde während der Screening-Untersuchung vorgenommen) 13. Vorgeschichte mit Krebs einschließlich solider Tumore und hämatologischer Malignitäten (außer: Basalzell- und Plattenepithelkarzinom *in situ* der Haut, die chirurgisch entfernt wurden und damit geheilt wurden) 14. Suizidversuche in der Vergangenheit oder gegenwärtige Symptome einer Major Depression 15. Vorgeschichte mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Randomisierung 16. Vorgeschichte mit oder gegenwärtig aktive primäre oder sekundäre Immunodefizienz *Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Arzneimitteln* 17. Frühere Anwendung eines Prüfpräparats innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie 18. Bestätigte Lebendvakzinierung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung 19. Nicht-lymphozyten-dezimierende, krankheitsmodifizierende MS-Wirkstoffe (z. B. Glatirameracetat, Interferone) mussten mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung abgesetzt werden 20. Frühere Behandlung mit lymphozyten-dezimierender Therapie (z. B. Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Ganzkörper-bestrahlung, Knochenmarkstransplantation) 21. Behandlung mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat oder Mycophenolat innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung 22. Systemische Kortikosteroidtherapie oder ACTH-Anwendung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening 23. Frühere Behandlung mit Lymphozyten-Trafficking-Blockern (z. B. Natalizumab, Fingolimod, andere $S1P_1$-Rezeptor-Modulatoren)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		24. Behandlung mit Immunglobulinen IV oder Plasmapherese innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung 25. Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (z. B. Dimethylfumarat, Teriflunomid, Daclizumab, Laquinimod) innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung 26. Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber oralen oder IV Kortikosteroiden 27. Anwendung von Therapien, die aufgrund des Cytochrom-P450-3A4-Metabolismus nicht erlaubt waren, innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung 28. Behandlung mit Arzneimitteln mit bekanntem Einfluss auf die Reizweiterleitung des Herzens (z. B. Betablocker, Kalziumkanalblocker, Antiarryhthmetika der Klasse Ia oder III oder Arzneimittel, die zur Verlängerung des QT-Intervalls mit einem Risiko der Torsade-de-pointes-Tachykardie führen [z. B. Citalopram, Chlorpromazin, Haloperidol, Methadon und Erythromycin]) *Ausschlusskriterien aufgrund von Laborwerten* 29. Positiver Rapid-Plasma-Reagin-Test 30. Serumkreatinin > 1,4 mg/dl für Frauen oder > 1,6 mg/dl für Männer 31. Funktionseinschränkung der Leber oder anhaltende Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) > 1,5 × der oberen Grenze des Normwerts (upper limit of normal, ULN) oder des direkten Bilirubins > 1,5 × ULN 32. Thrombozytenzahl < 100.000/µl 33. Hämoglobin < 8,5 g/dl 34. Neutrophile < 1.500 µl 35. Absolute Leukozytenzahl < 3.500/µl; absolute Lymphozytenzahl < 800/µl 36. Klinisch relevante Auffälligkeiten im MRT-Scan des Hirns, die mit anderen Erkrankungen als MS konsistent sind 37. Elektrokardiogramm (EKG) mit klinisch relevanten Abweichungen (z. B. akute Ischämie, relevante Reizweiterleitungsstörung [z. B. Linksschenkelblock]) 38. FEV_1 oder FVC < 70 % des prädizierten Wertes in der Screening-Untersuchung 39. Vorhandensein von > 20 GdE-Läsionen im MRT-Scan des Hirns zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung <u>Erwägungen zu Patienten mit Komorbiditäten</u> Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden eingeschlossen, sofern ihre Erkrankung kontrolliert und der Hämoglobin-A1c-Wert ≤ 7 % zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung war. Solche Patienten sollten während der Studie ein adäquates Diabetes-Management erhalten, einschließlich einer Behandlung deren Ziel die Erhaltung eines stabilen Gesundheitszustands mit einem Hämoglobin-A1c-Wert ≤ 7 % über den gesamten Studienzeitraum. Schwangerschaftsdiabetes und steroid-induzierter Diabetes, der in der Vergangenheit aufgetreten war und vor dem Screening als geheilt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zählte, war kein Ausschlussgrund. Der behandelnde Prüfarzt sollte sicherstellen, dass in die Studie eingeschlossene diabetische Patienten bezüglich des Auftretens von Anzeichen und Symptomen eines Makulaödems eng überwacht werden. Patienten mit diabetischer Uveitis oder Retinopathie oder anderen Komorbiditäten aufgrund ihres Diabetes sind aus der Studie ausgeschlossen. Patienten konnten mit einigen vorbestehenden kardialen Erkrankungen in die Studie eingeschlossen werden, wenn ihre Erkrankung stabil war und ihre Teilnahme an der Studie sie nicht einem relevanten Sicherheitsrisiko aussetzte. Diese Patienten mussten sich einem Kardiologen vorstellen, der über die Eignung an der Studie entschied und zudem den Bedarf nach zusätzlicher kardialer Überwachung festlegte, wie z. B. die Beobachtung über einen verlängerten Zeitraum und/oder die möglicherweise verlängerte EKG-Beobachtung über Nacht in einer medizinischen Einrichtung. Sofern der zu Rate gezogene Kardiologe zum Schluss kam, dass eine intensive Beobachtung nicht notwendig ist, sollten diese Patienten entsprechend der im Studienprotokoll beschriebenen Prozeduren für die erste Arzneimitteldosis überwacht werden. Der behandelnde Prüfarzt sollte sicherstellen, dass diese Patienten nach Einschluss in die Studie eng bezüglich möglichen Anzeichen einer Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen nach der ersten Dosierung von Ozanimod überwacht werden, da diese Patienten ein höheres Risiko für kardiale UE aufweisen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Radiance Part B wurde in 150 Studienzentren in 21 Ländern in Nordamerika, Europa und Südafrika durchgeführt: Belgien, Bosnien und Herzegowina, Georgien, Griechenland, Italien, Kanada, Kroatien, Moldawien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsgruppe</u> Ozanimod 0,5 mg <u>Darreichungsform</u> Kapsel mit 0,5 mg Ozanimod-HCl zur oralen Aufnahme + intramuskuläre Placebo-Injektionen <u>Anwendung</u> 1× täglich (Placebo: 1× wöchentlich) <u>Behandlungsgruppe</u> Ozanimod 1 mg <u>Darreichungsform</u> Kapsel mit 1 mg Ozanimod-HCl zur oralen Aufnahme + intramuskuläre Placebo-Injektionen <u>Anwendung</u> 1× täglich (Placebo: 1× wöchentlich) <u>Behandlungsgruppe</u> IFN β-1A <u>Darreichungsform</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Injektionslösung mit 30 µg IFN β-1A zur intramuskulären Injektion + Placebo-Kapseln für die orale Aufnahme Anwendung 1× wöchentlich (Placebo: 1× täglich)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt • Jährliche Schubrate nach 24 Monaten Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte • Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen im MRT über 24 Monate • Anzahl GdE-Läsionen im MRT zu Monat 24 • Zeit bis zur Behinderungsprogression, definiert als anhaltende Verschlechterung der EDSS um 1 Punkt oder mehr, bestätigt nach 3 Monaten und nach 6 Monaten Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte • Anteil der Patienten ohne GdE-Läsionen nach 24 Monaten • Anteil der Patienten ohne neue oder vergrößerte T2-Läsionen nach 24 Monaten • Prozentuale Veränderung des normalisierten Gehirnvolumens (Atrophie) in MRT-Scans des Gehirns von Baseline bis Monat 24. • Veränderung des MSFC-Scores von Baseline bis Monat 24 (einschließlich der Messung der visuellen Funktion mittels des LCLA) • Veränderung des MSQoL-54-Scores von Baseline bis Monat 24 Explorative Wirksamkeitsendpunkte • Veränderung von Anzahl und Volumen der GdE-Läsionen von Baseline bis Monat 24 • Veränderung des Volumens der T2-Läsionen von Baseline bis Monat 24 • Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen nach 24 Monaten • Veränderung des Volumens nicht anreichernder T1-Läsionen • Anzahl neuer, nicht anreichernder T1-Läsionen • Messwerte zur Gehirnatrophie Sicherheit und Verträglichkeit • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse • Anteil verstorbener Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Version 2.0 – 05.06.2015 • Bisheriger Behandlungsstatus (nicht vorbehandelt vs. vorbehandelt) als zusätzliche Subgruppe für den primären und sekundären Endpunkt. • Der Ausgleichsterm der negativen Binomialregressionsanalyse für T2-Läsionen und GdE-Läsionen wurde dahingehend geändert, dass die natürliche Log-Transformation der Anzahl verfügbarer MRT-Scans verwendet wird sowie die Ersetzungs-strategie unter Verwendung des Mittelwerts der beobachteten Werte der gleichen Behandlungsgruppe entfernt wurde. • Für die Analyse der T2-Läsionen und der GdE-Läsionen wurde eine Sensitivitätsanalyse ergänzt, in der die im vorherigen Punkt erwähnte Ersetzungsstrategie durchgeführt wurde. Es wurde dabei klargestellt, dass in den Sensitivitätsanalysen als Ausgleichsterm der negativen Binomialregressionsanalyse die natürliche Log-Transformation der Behandlungszeit in der Studie verwendet werden soll. • Die Regeln zur Zensierung von Patienten mit zeitweiser Behinderungsprogression wurden klargestellt. • Für die Poisson-Regressionsanalyse der jährlichen Schubrate wurde „Odds Ratio“ durch „Rate Ratio“ ersetzt. • Zeit bis zum ersten bestätigten Schub wurde als Auswertung ergänzt • Für die Analyse des Gehirnvolumens und der explorativen MRT-Endpunkte wurde der EDSS-Baseline-Wert als Kovariate anstelle von Alter aufgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie sollten etwa 1.200 Patienten mit RMS (ca. 400 Patienten je Behandlungsarm) randomisiert werden. In der primären Analyse sollte die ARR in den beiden Ozanimod-Armen mit der ARR im IFN-β-1A-Arm mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells und zu einem Alpha von 0,025 verglichen werden. Die ARR im Kontrollarm wurde auf 0,3 geschätzt. Unter Annahme einer Extra-Poisson-Streuung ($\sigma = 1{,}3$) und einer Nachbeobachtungszeit der Patienten von 24 Monaten, sollte eine Gesamtfallzahl von 999 Patienten (333 Patienten je Arm) die Detektion einer 37 %igen Reduktion der ARR (d. h. einer ARR im Ozanimod-Arm von 0,19) mit einer statistischen Power von 90 % ermöglichen. Zur Berücksichtigung einer angenommenen Abbruch-Rate von 17 %, sollten insgesamt 1.200 Patienten für die Studie rekrutiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant. Ebenso wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines von der Firma PPD bereitgestellten Interactive-Voice-Response-Systems (IVRS).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden am Tag 1 im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit 0,5 mg Ozanimod, 1 mg Ozanimod oder 30 µg IFN β-1A randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Baseline-EDSS-Wert (≤ 3,5, > 3,5) und Land.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit einem IVRS und nach einem zuvor festgelegten Handbuch. Die Zuteilung des einzelnen Patienten wird den Prüfärzten, den bewertenden Ärzten, dem Personal in den Studienzentren, dem Patienten sowie dem Sponsor und seinen Beauftragten mit Ausnahme von Notfällen zu keinem Zeitpunkt mitgeteilt.
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?	Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt und in Abhängigkeit der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Erfüllte der Patient sämtliche Einschlusskriterien und keines der Ausschluss-kriterien, kontaktierte der Prüfarzt das IVRS, über das der Patient einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurde.
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?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der **(a)** Patienten, **(b)** Prüfärzte, **(c)** Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren **(c)**, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Aufrechterhaltung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1a-Behandlung entsprach: • Patienten in den Ozanimod-Armen erhielten 1× wöchentlich intramuskuläre Placebo-Injektionen • Patienten im IFN-β-1a-Arm erhielten 1× täglich Placebo-Kapseln für die orale Aufnahme Zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit wurde ein „Zwei-Bewerter"-System eingesetzt um eine unbeabsichtigte Entblindung durch beobachtete Veränderungen in der Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten zu vermeiden. Für jedes Zentrum sollten mindestens zwei Prüfärzte zur Verfügung stehen, ein behandelnder Prüfarzt und ein unabhängiger Prüfarzt zur Bewertung der EDSS. Der unabhängige EDSS-Bewerter, der den EDSS-Wert des Patienten erhob, sollte ein Neurologe oder andersweitig ausgebildeter Arzt mit Erfahrung in der Anwendung der Neurostatus-Version des EDSS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sein. Behandelnder Prüfarzt und EDSS-Bewerter durften ihre Rollen nicht tauschen. Für den Fall von Abwesenheiten mussten Vertretungen bestimmt sein; es sollten alle Anstrengungen getroffen werden, dass sämtliche Bewertungen von EDSS, MSFC und LCLA vom gleichen Prüfarzt durchgeführt wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ozanimod- und Placebo-Kapseln waren identisch im Aussehen und enthielten mit Ausnahme des wirksamen Bestandteils die gleichen Inhaltsstoffe. Die Umverpackung von Ozanimod- und Placebo-Kapseln enthielt keinen Hinweis auf die Behandlungsgruppen-zuteilung des Patienten. IFN β-1A wurde in vorgefüllten Spritzen direkt von Biogen Idec Limited gekauft. Um die Verblindung sicherzustellen wurde die kommerzielle Etikettierung entfernt und durch eine Studien-etikettierung ersetzt. Entsprechende Placebo-Spritzen waren identisch im Aussehen und wurden mit der gleichen Studienetikettierung versehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> Schübe wurden vor Schließung der Datenbank entweder als bestätigt oder als nicht bestätigt identifiziert. Die primäre Analyse der ARR wurde mittels eines Poisson-Regressionsmodells durchgeführt. Dieses Modell verglich die Behandlungsgruppen adjustiert nach Region, Alter zu Baseline und Anzahl an GdE-Läsionen zu Baseline und enthielt die natürliche Log-Transformation der Zeit in der Studie als Ausgleichsterm. Berichtet wurden die adjustierten Schubraten einschließlich der dazugehörigen 95 %-KI, die Rate Ratio einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI und der p-Wert. Die statistische Testung wurde für den primären Endpunkt zwischen jeder Ozanimod-Gruppe und der IFN-β-1A-Gruppe (2 Behandlungs-kontraste) durchgeführt. Zur Berücksichtigung der Multiplizität erfolgte die Testung mit einem Alpha von 0,025. *Sensitivitätsanalyse* Es wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Analyse wiederholt, jedoch wurden sowohl bestätigte als auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde ein negatives Binomialregressionsmodell anstatt des Poisson-Regressionsmodells verwendet um die Schubraten zu vergleichen. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die gleichen Kovariaten und Ausgleichsterme wie für die primäre Analyse verwendet. Die Modellierung wurde zweimal durchgeführt: einmal zur Wiederholung der primären Analyse, einmal zur Wiederholung der ersten Sensitivitätsanalyse. Zusätzlich zu den hier spezifizierten Sensitivitätsanalysen wurde eine Ereigniszeitanalyse zur Bestimmung des Unterschieds in der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub durchgeführt. Berichtet wurden für diese Analyse die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI sowie der p-Wert des Log-Rang-Tests. Zudem wurde ein Kaplan-Meier-Graph erstellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentrale sekundäre Endpunkte Um den Alpha-Fehler zu kontrollieren, wurde die Analyse der 3 zentralen sekundären Endpunkte in einer sequentiellen, geschlossen-hierarchischen Testprozedur durchgeführt, in der die Dosierung mit 1 mg Ozanimod höher eingeordnet wurde als die 0,5 mg-Dosierung. Ein genaues Schaubild der Testhierarchie ist in Abbildung 2 des Studienberichts gezeigt. Sofern der primäre Endpunkt für beide Dosierungen statistisch signifikant war, wurde der erste zentrale sekundäre Endpunkt in der Reihenfolge zunächst im Vergleich von 1 mg Ozanimod und IFN β-1A und zu einem Signifikanzniveau von 5 % analysiert. War dieser Vergleich erfolgreich, wurde der gleiche Endpunkt im Vergleich von 0,5 mg Ozanimod und IFN β-1A und zu einem Signifikanzniveau von 5 % analysiert. Dieses Vorgehen wurde entlang der festgelegten Hierarchie so lange durchgeführt, bis bei einem Vergleich keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Die Ergebnisse von Endpunkten, deren Testung in der Hierarchie nach dem negativen Test durchgeführt werden sollten, wurden dementsprechend als explorativ angesehen. Für den dritten zentralen sekundären Endpunkt, der Zeit bis zum Beginn einer anhaltenden Behinderungsprogression, werden die Daten dieser Studie und der Sunbeam-Studie für die Hypothesen-Testung gepoolt. War nur eine der beiden Ozanimod-Dosierungen IFN β-1A in der primären Analyse überlegen, wurde die hierarchische Teststrategie nur für diese Dosierung durchgeführt. Hierbei wurde für alle zentralen sekundären Endpunkte ein Signifikanzniveau von 2,5 % angesetzt. Für die übrigen sekundären und explorativen Endpunkte wurden keine Anpassungen zur Berücksichtigung der Multiplizität vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Studienprotokoll der Studie waren keine Subgruppen präspezifiziert. Der statistische Analyseplan der Studie definiert die Durchführung der folgenden Subgruppen für primäre und sekundäre Endpunkte (soweit anwendbar): • Baseline-EDSS-Wert (≤ 3,5 vs. > 3,5) • GdE-Läsionen zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Vorheriger Behandlungsstatus (vorbehandelt vs. nicht vorbehandelt) • Alter zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung (≤ 40 vs. > 40) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Abstammung (nicht weiß vs. weiß) • Gewicht (< Median vs. ≥ Median) • Anzahl Schübe in den vergangenen 12 Monaten (< 2 vs. ≥ 2; nur für ARR) • Regionen (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Siehe Abbildung 4-119
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-119
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 03.12.2013 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 13.04.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

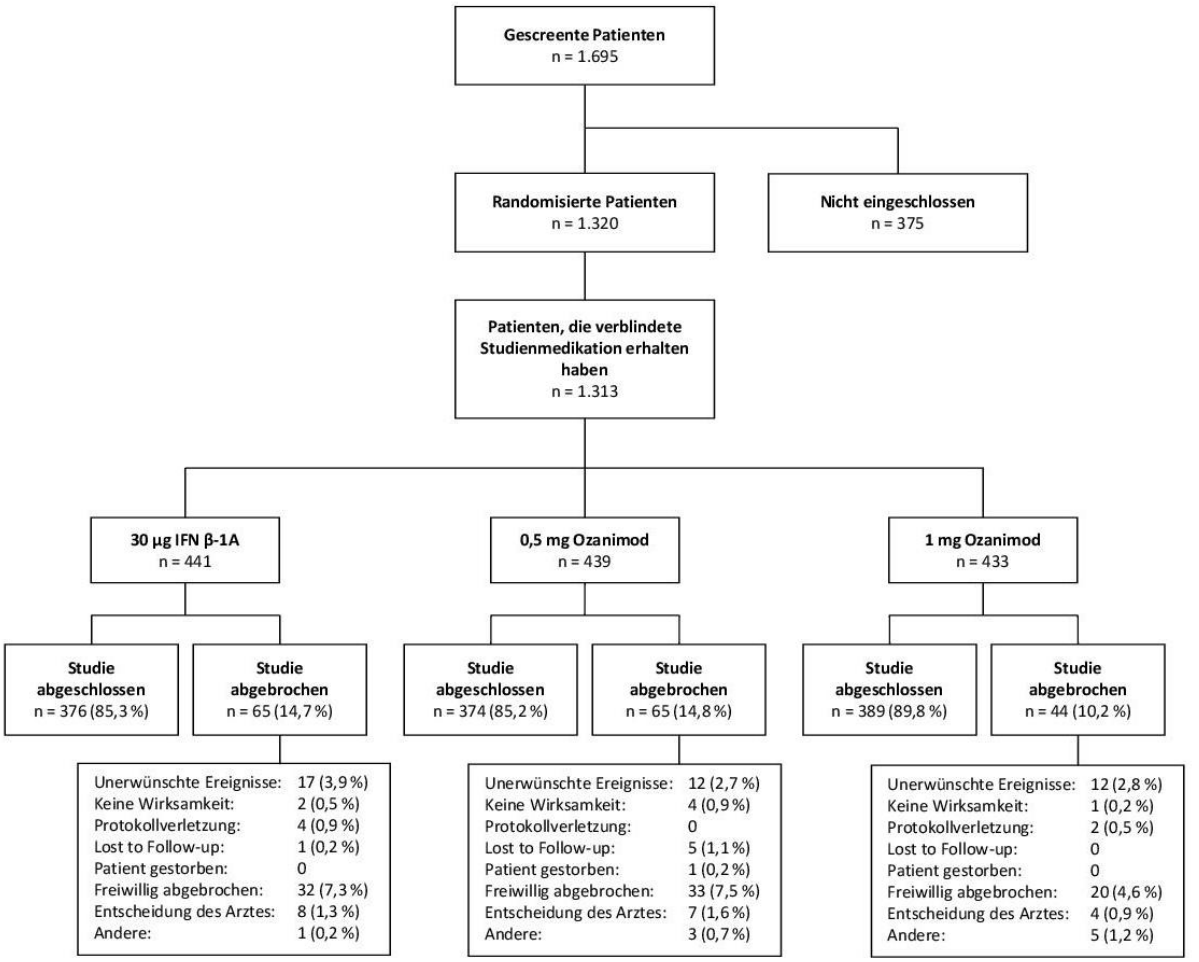

Abbildung 4-119: Patientenfluss Radiance Part B (RPC01-201B)
Zugrundeliegende Population: ITT. IFN: Interferon; ITT: Intent to Treat.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sunbeam (RPC01-301)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Studienziel</u> Das primäre Ziel der Studie war es zu bestimmen, ob Ozanimod (RPC1063) in seiner klinischen Wirksamkeit IFN β-1A (Avonex®) bezüglich der Reduktion der Rate klinischer Schübe bei Patienten mit RMS überlegen ist. <u>Sekundäre Studienziele</u> • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf den Anteil der Patienten mit neuen/vergrößerten T2-Läsionen zu Monat 12 • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit IFN β-1A bezüglich der Verzögerung der Behinderungs-progression, gemessen mithilfe des MSFC, und der der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verzögerung der Sehfähigkeitsverschlechterung, gemessen mithilfe des LCLA, überlegen ist • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit IFN β-1A bezüglich der Verzögerung der Behinderungs-progression, gemessen mithilfe der EDSS, überlegen ist • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf die Hirnatrophie über 12 Monate • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf die patienten-berichtete Lebensqualität, gemessen mithilfe des MSQoL-54 • Bestimmen der Sicherheit und Verträglichkeit von Ozanimod bei RMS-Patienten <u>Explorative Studienziele</u> • Bestimmen der Wirkung von Ozanimod auf weitere MRT-Parameter einschließlich der Anzahl und des Volumens von GdE-Läsionen, des Volumens von T2-Läsionen, der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, dem Volumen nicht anreichernder T1-Läsionen, der Anzahl neuer, nicht anreichernder T1-Läsionen und der Messung der Hirnatrophie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Sunbeam-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppendesign zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod bei Patienten mit RMS. In der Sunbeam-Studie wurden zwei Ozanimod-Dosierungen täglich über einen Zeitraum von 12 Monaten verabreicht und mit der Anwendung einer aktiven Kontrolle, IFN β-1A 30 µg IM einmal wöchentlich, verglichen. Patienten konnten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation entweder an der offenen Extensionsstudie RPC01-3001 teilnehmen oder beendeten die Studie mit einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Version 2.0 – Global, 26.08.2014</u> • Verlängerung der Studiendauer zur Bereitstellung zusätzlicher Informationen zur Behinderungsprogression • Einführung von Änderungen, die aus dem Protokoll-Amendment 2 der Radiance-Studie vom 09.08.2013 übernommen wurden <u>Version 2.0 – Addendum A, regional, 15.01.2015</u> • Einschlusskriterium 8 wurde angepasst um weitere Informationen zu Verhütungsmethoden zu berücksichtigen <u>Version 2.1 – Regional, 20.03.2015</u> • Keine relevanten Änderungen der Methodik <u>Version 3.0 und 3.1 – Regional, 27.07.2015</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Zeitplan der Erhebungen wurde zur Klarstellung des Zeitpunkts des Endes der Behandlung angepasst
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. MS, diagnostiziert nach den 2010 revidierten McDonald-Kriterien 2. Schubförmiger klinischer Verlauf konsistent zur RMS und Vorgeschichte mit MRT-Läsionen im Gehirn konsistent zur MS 3. Alter: 18–55 Jahre 4. EDSS-Score zwischen 0 und 5,0 zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung 5. Eines der folgenden Kriterien zur Krankheitsaktivität erfüllt: a. Mindestens 1 dokumentierter Schub innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening ODER b. Mindestens 1 dokumentierter Schub innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening und Nachweis mindestens einer GdE-Läsion im Hirn-MRT innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung 6. Vorgeschichte ohne Schübe im Zeitraum von 30 Tagen vor dem Screening bis zur Randomisierung; innerhalb dieses Zeitraums mussten Patienten klinisch stabil sein und keine systemische Kortikosteroidtherapie oder ACTH erhalten haben 7. Befähigung eine Einverständniserklärung abzugeben und sich an die Vorgaben des Protokolls zu halten zu können 8. Potentiell fortpflanzungsfähige Patienten (männlich oder weiblich) mussten im Verlauf der Studie und bis 30 Tage nach der letzten Medikamenteneinnahme eine akzeptierte Verhütungsmethode anwenden (in dieser Studie akzeptierte Methoden: chirurgische Sterilisation, intrauterine Vorrichtungen, orale Kontrazeptiva, kontrazeptive Pflaster, langwirksame, injizierbare Kontrazeptiva, Vasektomie oder Doppelbarriere-Methoden [Kondom oder Diaphragma und Spermizid ODER Kondom und Diaphragma]) oder mussten sich tatsächlicher sexueller Abstinenz verpflichten (periodische Abstinenz [Kalender-, symptothermale, post-ovulationäre Methoden] und Coitus Interruptus sind keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption) 9. Dokumentierter positiver Varicella-Zoster-Virus-Immunoglobulin-G-Antikörper-Status oder abgeschlossene Varicella-Zoster-Virus-Impfung mindestens 30 Tage vor Studieneintritt <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Primär progressive MS zum Zeitpunkt des Screenings 2. Krankheitsdauer 15 Jahre oder länger bei Patienten mit einem EDSS-Wert ≤2,0 3. Kontraindikation gegenüber MRT oder gadoliniumhaltigem Kontrastmittel, z. B. bekannte Allergie gegen gadoliniumhaltige Kontrastmittel, Niereninsuffizienz, Klaustrophobie,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		inkompatible Körpergröße, Herzschrittmacher, Cochlear-Implantat, intrakraniale Gefäßklemmen 4. Inkompatibilität gegenüber Anwendung von IFN β (z. B. nicht tolerierbare Nebenwirkungen), einschließlich: a. Frühere Absetzung der IFN-β-1A-Therapie aufgrund schlechter Verträglichkeit b. Frühere Absetzung der IFN-β-1A-Therapie aufgrund von Leberfunktionsstörungen oder anderen Toxizitäten c. Frühere Absetzung der IFN-β-Therapie aufgrund schlechter Verträglichkeit oder Toxizität, die vermutlich bei der Therapie mit IFN-β-1A-Therapie wieder auftreten würde *Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit dem allgemeinen Gesundheitszustand* 5. Schwangerschaft, stillend oder positiver Serumtest auf β-hCG in der Screening-Untersuchung 6. Klinisch relevante hepatische, neurologische, pulmonale, ophthalmologische, endokrine, renale oder andere bedeutende systemische Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Durchführung des Studienprotokolls oder der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnte oder den Patienten durch die Teilnahme an der Studie einem Risiko aussetzen könnte 7. Spezifische kardiale Erkrankungen, einschließlich Vorgeschichte mit oder Vorhandensein von: a. Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Monate) aufgetretener Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, dekompensierte Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit der stationären Aufnahme, Herzinsuffizienz der Klasse III/IV, Sinusknotensyndrom oder schwere, unbehandelte Schlafapnoe b. Anhand der Fridericia-Formel bestimmte Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTcF: > 450 ms bei Männern, > 470 ms bei Frauen) oder gesteigertes Risiko für eine QT-Intervall-Verlängerung (z. B. Hypokalämie, Hypomagnesämie, angeborenes Long-QT-Syndrom, gleichzeitige Therapie mit QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln) c. Patienten mit vorbestehenden, stabilen kardialen Erkrankungen, deren Teilnahme nicht durch eine ausreichende Untersuchung durch einen Kardiologen freigegeben wurde d. Andere klinische relevante Weiterleitungsstörungen oder andere relevante kardiale Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Gesundheit des Patienten in der Studie in bedeutendem Ausmaß gefährden könnte 8. Ruhepuls von weniger als 55 Schlägen pro Minute zum Screening 9. Diabetes mellitus Typ 1 oder unkontrollierter Diabetes mellitus Typ 2 mit Hämoglobin A1c > 9 % oder diabetische Patienten mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		relevanten Komorbiditäten wie z. B. Retinopathie oder Nephropathie 10. Vorgeschichte mit Uveitis 11. Bekannte aktive bakterielle, virale, Pilz-, mykobakterielle oder andere Infektion (einschließlich Tuberkulose oder atypischer mykobakterieller Erkrankung [mit Ausnahme von Pilzinfektion des Nagelbetts, geringfügiger Infektion der oberen Atemwege und geringfügige Hauterkrankungen]) oder andere bedeutende Episoden einer Infektion, die eine stationäre Aufnahme, eine i. v. Behandlung mit Antibiotika innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder mit oralen Antibiotika innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening bedingen 12. Vorgeschichte mit oder bekanntes Vorhandensein einer rekurrenten oder chronischen Infektion (z. B. Hepatitis A, B oder C, HIV, Syphilis, Tuberkulose); rekurrente Infektionen des Harntrakts waren erlaubt (Testung der viralen Serologie und Syphilis-Testung wurde während der Screening-Untersuchung vorgenommen) 13. Vorgeschichte mit Krebs einschließlich solider Tumore und hämatologischer Malignitäten (außer: Basalzell- und Plattenepithelkarzinom *in situ* der Haut, die chirurgisch entfernt wurden und damit geheilt sind) 14. Suizidversuche in der Vergangenheit oder gegenwärtige Symptome einer Major Depression 15. Vorgeschichte mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Randomisierung 16. Vorgeschichte mit oder gegenwärtig aktive primäre oder sekundäre Immundefizienz *Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Arzneimitteln* 17. Frühere Anwendung eines Prüfpräparats innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie 18. Bestätigte Lebendvakzinierung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung 19. Nicht-lymphozyten-dezimierende, krankheitsmodifizierende MS-Wirkstoffe (z. B. Glatirameracetat, Interferone) mussten mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung abgesetzt werden 20. Frühere Behandlung mit Lymphozyten-dezimierender Therapie (z. B. Alemtuzumab, Anti-CD4, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Ganzkörper-bestrahlung, Knochenmarkstransplantation) 21. Behandlung mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat oder Mycophenolat innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung 22. Systemische Kortikosteroidtherapie oder ACTH-Anwendung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening 23. Frühere Behandlung mit Lymphozyten-Trafficking-Blockern (z. B. Natalizumab, Fingolimod, andere $S1P_1$-Rezeptor-Modulatoren) 24. Behandlung mit Immunglobulinen IV oder Plasmapherese innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		25. Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (z. B. Dimethylfumarat, Teriflunomid, Daclizumab, Laquinimod) innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung 26. Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber oralen oder IV Kortikosteroiden 27. Anwendung von Therapien, die aufgrund des Cytochrom-P450-3A4-Metabolismus nicht erlaubt waren, innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung 28. Behandlung mit Arzneimitteln mit bekanntem Einfluss auf die Reizweiterleitung des Herzens (z. B. Betablocker, Kalziumkanalblocker, Antiarryhthmetika der Klasse Ia oder III oder Arzneimittel, die zur Verlängerung des QT-Intervalls mit einem Risiko der Torsade-de-pointes-Tachykardie führen [z. B. Citalopram, Chlorpromazin, Haloperidol, Methadon und Erythromycin]) *Ausschlusskriterien aufgrund von Laborwerten* 29. Positiver Rapid-Plasma-Reagin-Test 30. Serumkreatinin > 1,4 mg/dl für Frauen oder > 1,6 mg/dl für Männer 31. Funktionseinschränkung der Leber oder anhaltende Erhöhung der AST oder der ALT > 1,5 × ULN oder des direkten Bilirubins > 1,5 × ULN 32. Thrombozytenzahl < 100.000/µl 33. Hämoglobin < 8,5 g/dl 34. Neutrophile < 1.500 µl 35. Absolute Leukozytenzahl < 3.500/µl; absolute Lymphozytenzahl < 800/µl 36. Klinisch relevante Auffälligkeiten im MRT-Scan des Hirns, die mit anderen Erkrankungen als MS konsistent sind 37. EKG mit klinisch relevanten Abweichungen (z. B. akute Ischämie, relevante Reizweiterleitungsstörung [z. B. Linksschenkelblock]) 38. FEV_1 oder FVC < 70 % des prädizierten Wertes in der Screening-Untersuchung 39. Vorhandensein von > 20 GdE-Läsionen im MRT-Scan des Hirns zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung <u>Erwägungen zu Patienten mit Komorbiditäten</u> Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden eingeschlossen, sofern ihre Erkrankung kontrolliert und der Hämoglobin-A1c-Wert ≤ 7 % zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung war. Solche Patienten sollten während der Studie ein adäquates Diabetes-Management erhalten, einschließlich einer Behandlung deren Ziel die Erhaltung eines stabilen Gesundheitszustands mit einem Hämoglobin-A1c-Wert ≤ 7 % über den gesamten Studienzeitraum. Schwangerschaftsdiabetes und steroid-induzierter Diabetes, der in der Vergangenheit aufgetreten war und vor dem Screening als geheilt zählte, war kein Ausschlussgrund. Patienten konnten mit einigen vorbestehenden kardialen Erkrankungen in die Studie eingeschlossen werden, wenn ihre Erkrankung stabil war und ihre Teilnahme an der Studie sie nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem relevanten Sicherheitsrisiko aussetzte. Diese Patienten mussten sich einem Kardiologen vorstellen, der über die Eignung an der Studie entschied und zudem den Bedarf nach zusätzlicher kardialer Überwachung festlegte, wie z. B. die Beobachtung über einen verlängerten Zeitraum und/oder die möglicherweise verlängerte EKG-Beobachtung über Nacht in einer medizinischen Einrichtung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sunbeam wurde in 158 Studienzentren in 20 Ländern durchgeführt: Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Deutschland, Estland, Georgien, Kroatien, Lettland, Litauen, Moldawien, Neuseeland, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Ukraine, USA, Weißrussland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsgruppe</u> Ozanimod 0,5 mg <u>Darreichungsform</u> Kapsel mit 0,5 mg Ozanimod-HCl zur oralen Aufnahme + intramuskuläre Placebo-Injektionen <u>Anwendung</u> 1× täglich (Placebo: 1× wöchentlich) <u>Behandlungsgruppe</u> Ozanimod 1 mg <u>Darreichungsform</u> Kapsel mit 1 mg Ozanimod-HCl zur oralen Aufnahme + intramuskuläre Placebo-Injektionen <u>Anwendung</u> 1× täglich (Placebo: 1× wöchentlich) <u>Behandlungsgruppe</u> IFN β-1A <u>Darreichungsform</u> Injektionslösung mit 30 µg IFN β-1A zur intramuskulären Injektion + Placebo-Kapseln für die orale Aufnahme <u>Anwendung</u> 1× wöchentlich (Placebo: 1× täglich)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u> • Jährliche Schubrate nach 12 Monaten <u>Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> • Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen im MRT über 12 Monate • Anzahl GdE-Läsionen im MRT zu Monat 12 • Zeit bis zur Behinderungsprogression, definiert als anhaltende Verschlechterung der EDSS um 1 Punkt oder mehr, bestätigt nach 3 Monaten und nach 6 Monaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte • Anteil der Patienten ohne GdE-Läsionen nach 12 Monaten • Anteil der Patienten ohne neue oder vergrößerte T2-Läsionen nach 12 Monaten • Prozentuale Veränderung des normalisierten Gehirnvolumens (Atrophie) in MRT-Scans des Gehirns von Baseline bis Monat 12. • Veränderung des MSFC-Scores von Baseline bis Monat 12 (einschließlich der Messung der visuellen Funktion mittels des LCLA) • Veränderung des MSQoL-54-Scores von Baseline bis Monat 12 Explorative Wirksamkeitsendpunkte • Veränderung von Anzahl und Volumen der GdE-Läsionen von Baseline bis Monat 12 • Veränderung des Volumens der T2-Läsionen von Baseline bis Monat 12 • Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen nach 12 Monaten • Veränderung des Volumens nicht anreichernder T1-Läsionen • Anzahl neuer, nicht anreichernder T1-Läsionen • Messwerte zur Gehirnatrophie Sicherheit und Verträglichkeit • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse • Anteil verstorbener Patienten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Version 2.0 – 05.06.2015 • Bisheriger Behandlungsstatus (nicht vorbehandelt vs. vorbehandelt) als zusätzliche Subgruppe für den primären und sekundären Endpunkt. • Der Ausgleichsterm der negativen Binomialregressionsanalyse für T2-Läsionen und GdE-Läsionen wurde dahingehend geändert, dass die natürliche Log-Transformation der Anzahl verfügbarer MRT-Scans verwendet wird sowie die Ersetzungs-strategie unter Verwendung des Mittelwerts der beobachteten Werte der gleichen Behandlungsgruppe entfernt wurde. • Für die Analyse der T2-Läsionen und der GdE-Läsionen wurde eine Sensitivitätsanalyse ergänzt, in der die im vorherigen Punkt erwähnte Ersetzungsstrategie durchgeführt wurde. Es wurde dabei klargestellt, dass in den Sensitivitätsanalysen als Ausgleichsterm der negativen Binomialregressionsanalyse die natürliche Log-Transformation der Behandlungszeit in der Studie verwendet werden soll. • Die Regeln zur Zensierung von Patienten mit zeitweiser Behinderungsprogression wurden klargestellt. • Für die Poisson-Regressionsanalyse der jährlichen Schubrate wurde „Odds Ratio“ durch „Rate Ratio“ ersetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub wurde als Auswertung ergänzt • Für die Analyse des Gehirnvolumens und der explorativen MRT-Endpunkte wurde der EDSS-Baseline-Wert als Kovariate anstelle von Alter aufgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie sollten etwa 1.200 Patienten mit RMS (ca. 400 Patienten je Behandlungsarm) randomisiert werden. In der primären Analyse sollte die ARR in den beiden Ozanimod-Armen mit der ARR im IFN-β-1A-Arm mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells und zu einem Alpha von 0,025 verglichen werden. Die ARR im Kontrollarm wurde auf 0,3 geschätzt. Unter Annahme einer Extra-Poisson-Streuung ($\sigma = 1,3$) und einer Nachbeobachtungszeit der Patienten von 12 Monaten, sollte eine Gesamtfallzahl von 1.059 Patienten (353 Patienten je Arm) die Detektion einer 43 %igen Reduktion der ARR (d. h. einer ARR im Ozanimod-Arm von 0,17) mit einer statistischen Power von 80 % ermöglichen. Zur Berücksichtigung einer angenommenen Abbruch-Rate von 12 %, sollten insgesamt 1.200 Patienten für die Studie rekrutiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant. Ebenso wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines von der Firma PPD bereitgestellten IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden am Tag 1 im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit 0,5 mg Ozanimod, 1 mg Ozanimod oder 30 µg IFN β-1A randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Baseline-EDSS-Wert ($\leq 3,5$, $> 3,5$) und Land.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit einem IVRS und nach einem zuvor festgelegten Handbuch. Die Zuteilung des einzelnen Patienten wird den Prüfärzten, den bewertenden Ärzten, dem Personal in den Studienzentren, dem Patienten sowie dem Sponsor und seinen Beauftragten mit Ausnahme von Notfällen zu keinem Zeitpunkt mitgeteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt und in Abhängigkeit der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Erfüllte der Patient sämtliche Einschlusskriterien und keines der Ausschluss-kriterien, kontaktierte der Prüfarzt das IVRS, über das der Patient einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurde.
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?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der **(a)** Patienten, **(b)** Prüfärzte, **(c)** Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren **(c)**, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Aufrechterhaltung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach: • Patienten in den Ozanimod-Armen erhielten 1× wöchentlich intramuskuläre Placebo-Injektionen • Patienten im IFN-β-1A-Arm erhielten 1× täglich Placebo-Kapseln für die orale Aufnahme Zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit wurde ein „Zwei-Bewerter"-System eingesetzt um eine unbeabsichtigte Entblindung durch beobachtete Veränderungen in der Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten zu vermeiden. Für jedes Zentrum sollten mindestens zwei Prüfärzte zur Verfügung stehen, ein behandelnder Prüfarzt und ein unabhängiger Prüfarzt zur Bewertung der EDSS. Der unabhängige EDSS-Bewerter, der den EDSS-Wert des Patienten erhob, sollte ein Neurologe oder andersweitig ausgebildeter Arzt mit Erfahrung in der Anwendung der Neurostatus-Version des EDSS sein. Behandelnder Prüfarzt und EDSS-Bewerter durften ihre Rollen nicht tauschen. Für den Fall von Abwesenheiten mussten Vertretungen bestimmt sein; es sollten alle Anstrengungen getroffen werden, dass sämtliche Bewertungen von EDSS, MSFC und LCLA vom gleichen Prüfarzt durchgeführt wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ozanimod- und Placebo-Kapseln waren identisch im Aussehen und enthielten mit Ausnahme des wirksamen Bestandteils die gleichen Inhaltsstoffe. Die Umverpackung von Ozanimod- und Placebo-Kapseln enthielt keinen Hinweis auf die Behandlungsgruppen-zuteilung des Patienten. IFN β-1A wurde in vorgefüllten Spritzen direkt von Biogen Idec Limited gekauft. Um die Verblindung sicherzustellen wurde die kommerzielle Etikettierung entfernt und durch eine Studien-etikettierung ersetzt. Entsprechende Placebo-Spritzen waren identisch im Aussehen und wurden mit der gleichen Studienetikettierung versehen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt Schübe wurden vor Schließung der Datenbank entweder als bestätigt oder als nicht bestätigt identifiziert. Die primäre Analyse der ARR wurde mittels eines Poisson-Regressionsmodells durchgeführt. Dieses Modell verglich die Behandlungsgruppen adjustiert nach Region, Alter zu Baseline und Anzahl an GdE-Läsionen zu Baseline und enthielt die natürliche Log-Transformation der Zeit in der Studie als Ausgleichsterm. Berichtet wurden die adjustierten Schubraten einschließlich der dazugehörigen 95 %-KI, die Rate Ratio einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI und der p-Wert. Die statistische Testung wurde für den primären Endpunkt zwischen jeder Ozanimod-Gruppe und der IFN-β-1A-Gruppe (2 Behandlungskontraste) durchgeführt. Zur Berücksichtigung der Multiplizität erfolgte die Testung mit einem Alpha von 0,025. *Sensitivitätsanalyse* Es wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Analyse wiederholt, jedoch wurden sowohl bestätigte als auch unbestätigte Schübe in der Analyse berücksichtigt. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurde ein negatives Binomialregressionsmodell anstatt des Poisson-Regressionsmodells verwendet um die Schubraten zu vergleichen. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die gleichen Kovariaten und Ausgleichsterme wie für die primäre Analyse verwendet. Die Modellierung wurde zweimal durchgeführt: einmal zur Wiederholung der primären Analyse, einmal zur Wiederholung der ersten Sensitivitätsanalyse. Zusätzlich zu den hier spezifizierten Sensitivitätsanalysen wurde eine Ereigniszeitanalyse zur Bestimmung des Unterschieds in der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub durchgeführt. Berichtet wurden für diese Analyse die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI sowie der p-Wert des Log-Rang-Tests. Zudem wurde ein Kaplan-Meier-Graph erstellt. Zentrale sekundäre Endpunkte Um den Alpha-Fehler zu kontrollieren, wurde die Analyse der 3 zentralen sekundären Endpunkte in einer sequentiellen, geschlossen-hierarchischen Testprozedur durchgeführt, in der die Dosierung mit 1 mg Ozanimod höher eingeordnet wurde als die 0,5 mg-Dosierung. Die Reihenfolge der Endpunkte war hierbei: • Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen im MRT über 12 Monate • Anzahl GdE-Läsionen im MRT zu Monat 12 • Zeit bis zur Behinderungsprogression, definiert als anhaltende Verschlechterung der EDSS um 1 Punkt oder mehr, bestätigt nach 3 Monaten und nach 6 Monaten Sofern der primäre Endpunkt für beide Dosierungen statistisch signifikant war, wurde der erste zentrale sekundäre Endpunkt in der Reihenfolge zunächst im Vergleich von 1 mg Ozanimod und IFN β-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1A und zu einem Signifikanzniveau von 5 % analysiert. War dieser Vergleich erfolgreich, wurde der gleiche Endpunkt im Vergleich von 0,5 mg Ozanimod und IFN β-1A und zu einem Signifikanzniveau von 5 % analysiert. Dieses Vorgehen wurde entlang der festgelegten Hierarchie so lange durchgeführt, bis bei einem Vergleich keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Die Ergebnisse von Endpunkten, deren Testung in der Hierarchie nach dem negativen Test durchgeführt werden sollten, wurden dementsprechend als explorativ angesehen. Für den dritten zentralen sekundären Endpunkt, der Zeit bis zum Beginn einer anhaltenden Behinderungsprogression, werden die Daten dieser Studie und der Sunbeam-Studie für die Hypothesen-Testung gepoolt. War nur eine der beiden Ozanimod-Dosierungen IFN β-1A in der primären Analyse überlegen, wurde die hierarchische Teststrategie nur für diese Dosierung durchgeführt. Hierbei wurde für alle zentralen sekundären Endpunkte ein Signifikanzniveau von 2,5 % angesetzt. Für die übrigen sekundären und explorativen Endpunkte wurden keine Anpassungen zur Berücksichtigung der Multiplizität vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im Studienprotokoll der Studie waren keine Subgruppen präspezifiziert. Der statistische Analyseplan der Studie definiert die Durchführung der folgenden Subgruppen für primäre und sekundäre Endpunkte (soweit anwendbar): • Baseline-EDSS-Wert (≤ 3,5 vs. > 3,5) • GdE-Läsionen zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Vorheriger Behandlungsstatus (vorbehandelt vs. nicht vorbehandelt) • Alter zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung (≤ 40 vs. > 40) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Abstammung (nicht weiß vs. weiß) • Gewicht (< Median vs. ≥ Median) • Anzahl Schübe in den vergangenen 12 Monaten (< 2 vs. ≥ 2; nur für ARR) • Regionen (Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Lateinamerika, Neuseeland)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Erster Patient, erste Untersuchung: 03.12.2014 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 22.12.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

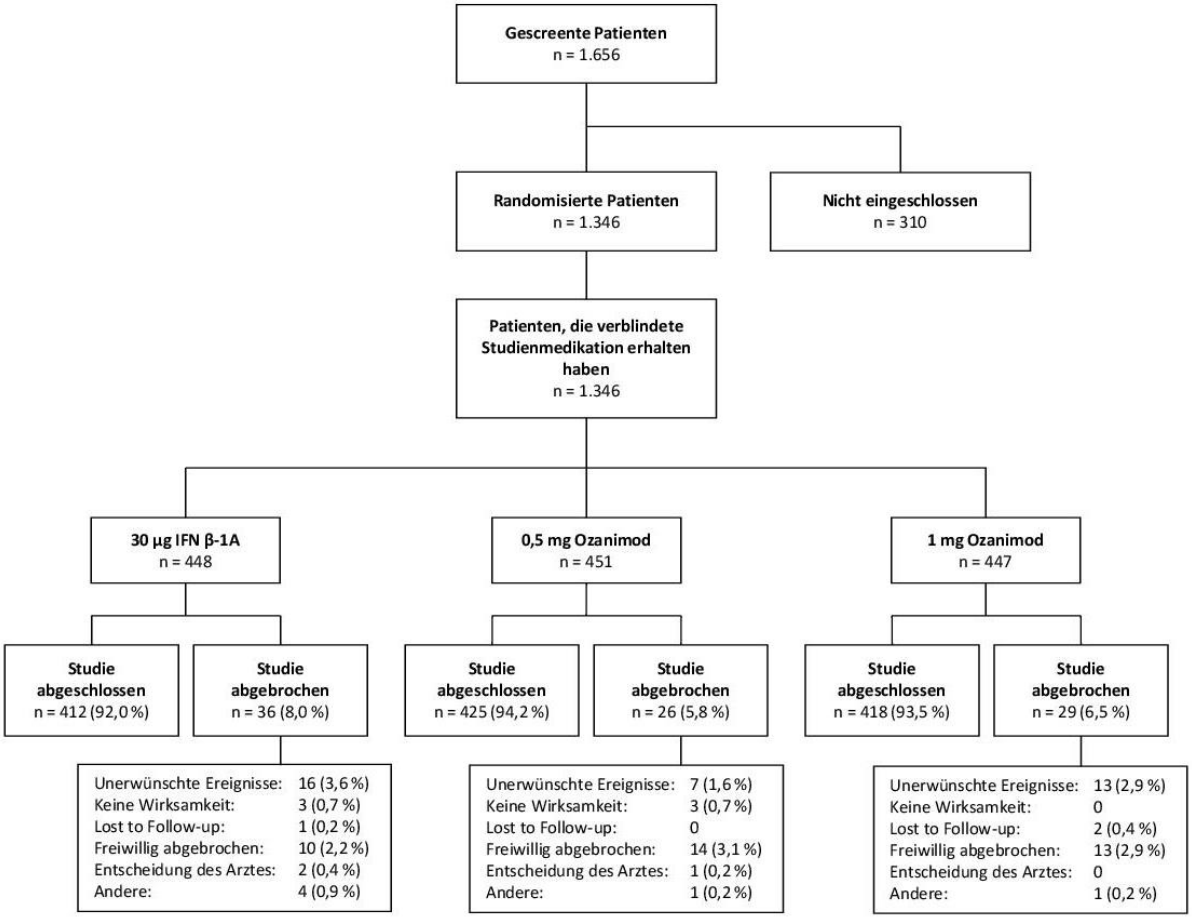

Abbildung 4-120: Patientenfluss Sunbeam (RPC-301)
Zugrundeliegende Population: ITT. IFN: Interferon; ITT: Intent to Treat.

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: Radiance Part B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht einschließlich Appendices [81]	A
Registereintrag EU-CTR [75]	B
Registereintrag clinicaltrials.gov [74]	C
Registereintrag WHO ICTRP [76]	D
Zusätzliche Analysen [82]	E
Publikation Cohen, 2019 [83]	F

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:

Laut Studientitel und Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (A)

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe vorherige Begründung

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:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in Radiance Part B adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei der Studie Radiance Part B handelt es sich um eine doppelblinde Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet.
Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Das Verzerrungspotenzial für die Studie Radiance Part B ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitsschübe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post-hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.
Die Erhebung der Items des SF-36 im Rahmen des MSQoL-54 war prospektiv geplant; nicht hingegen die separate Auswertung. Planung und Durchführung der Analysen des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Ozanimod und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkt ermöglichen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann damit ausgeschlossen werden.
Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sunbeam

Studie: Sunbeam

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht einschließlich Appendices [84]	A
Registereintrag EU-CTR [78]	B
Registereintrag clinicaltrials.gov [74] [77]	C
Registereintrag WHO ICTRP [79, 80]	D
Zusätzliche Analysen [82]	E
Publikation Comi, 2019 [85]	F

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:

Laut Studientitel und Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (A)

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:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Siehe vorherige Begründung

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in Sunbeam adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei der Studie Sunbeam handelt es sich um eine doppelblinde Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet.
Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Das Verzerrungspotenzial für die Studie Sunbeam ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitsschübe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Behinderungsprogression gemessen anhand EDSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Behinderungsprogression gemessen anhand MSFC/LCLA

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr post-hoc als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA geplant und durchgeführt. Ziel dieser Post-Hoc-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.
Die Erhebung der Items des SF-36 im Rahmen des MSQoL-54 war prospektiv geplant; nicht hingegen die separate Auswertung. Planung und Durchführung der Analysen des Endpunkts sind vielmehr direkte Resultate des Beratungsgespräches zu Ozanimod und sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkt ermöglichen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann damit ausgeschlossen werden.
Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfärzte, Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppen-zugehörigkeit der Patienten bis zu dem Zeitpunkt verblindet waren, an dem alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten, die Daten auf Vollständigkeit und Genauigkeit überprüft und Protokollverletzungen identifiziert waren. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Entblindung durch Kenntnis über Veränderungen in Wirksamkeit, bei UE oder bei Laborwerten wurde ein Zwei-Bewerter-System bestehend aus einem behandelnden Prüfarzt und einem EDSS-Bewerter eingesetzt.
Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation eine Placebobehandlung, die in Form, Farbe und Anwendungsfrequenz der Ozanimod- bzw. der IFN-β-1A-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere statistische Analysen

Aus technischen Gründen beginnt die Nummerierung für die nachfolgenden Tabellen und Abbildungen erneut bei 1, die Tabellen und Abbildungen sind zudem nicht in den jeweiligen Verzeichnissen enthalten.

1 Subgruppenanalysen

1.1 Morbidität

1.1.1 Krankheitsschübe

1.1.1.1 ARR (Negativ-Binomial-Verteilung)

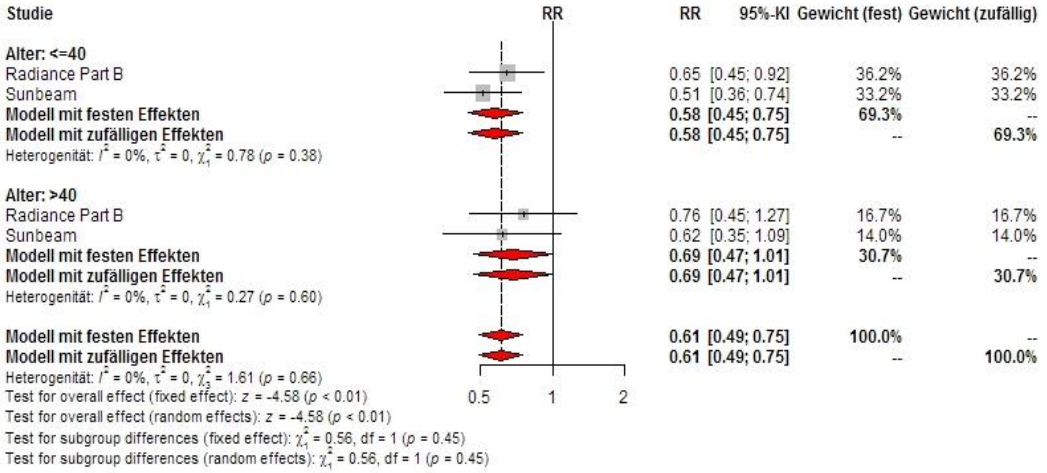

Abbildung 1: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

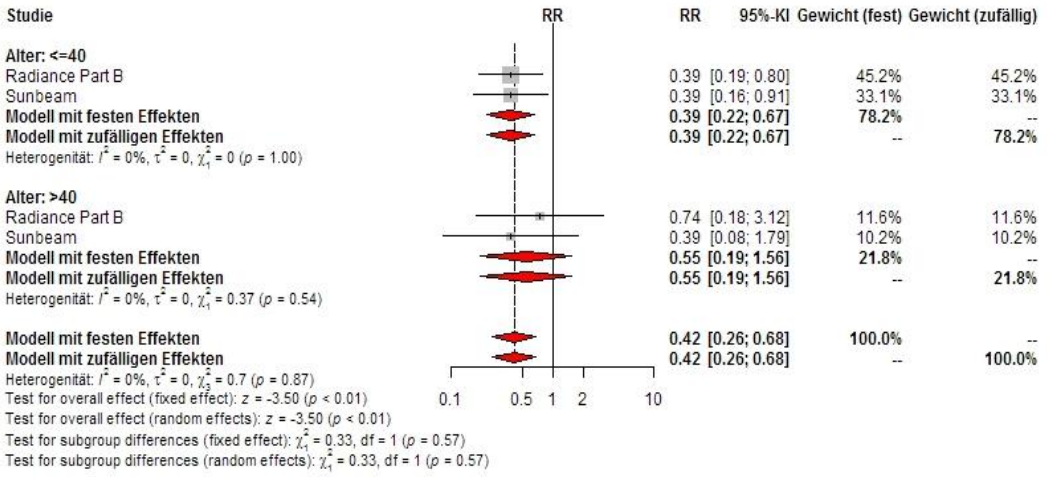

Abbildung 2: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

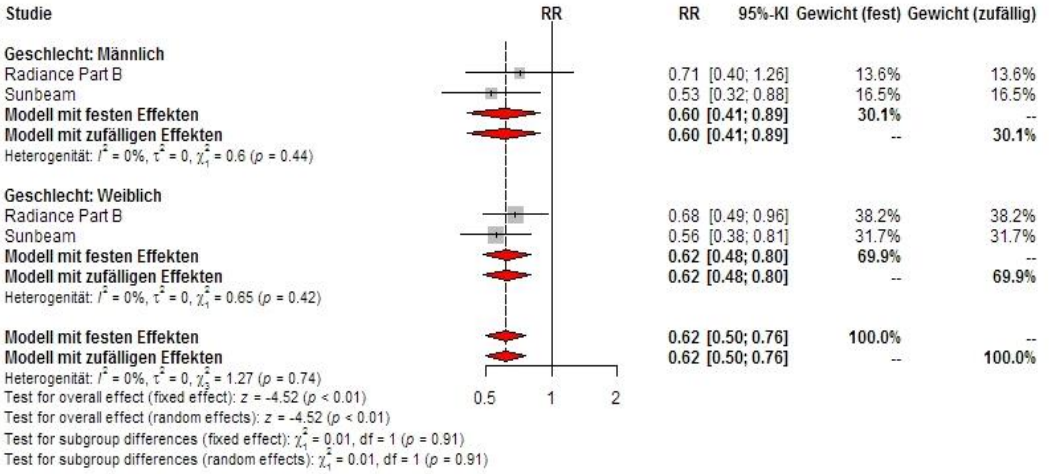

Abbildung 3: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

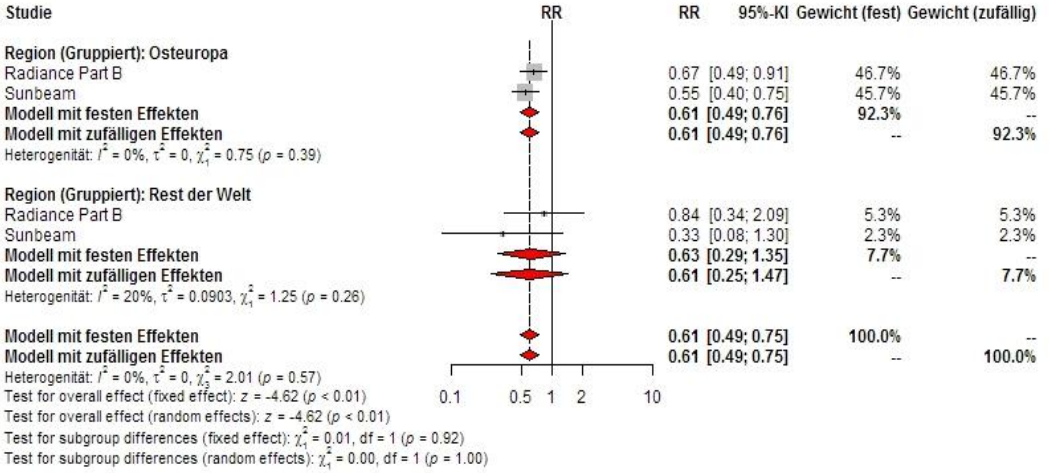

Abbildung 4: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

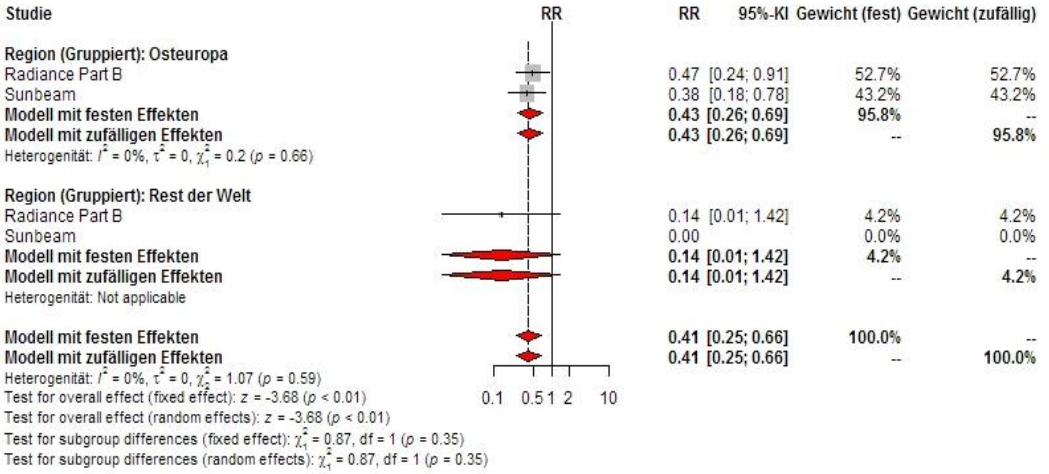

Abbildung 5: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

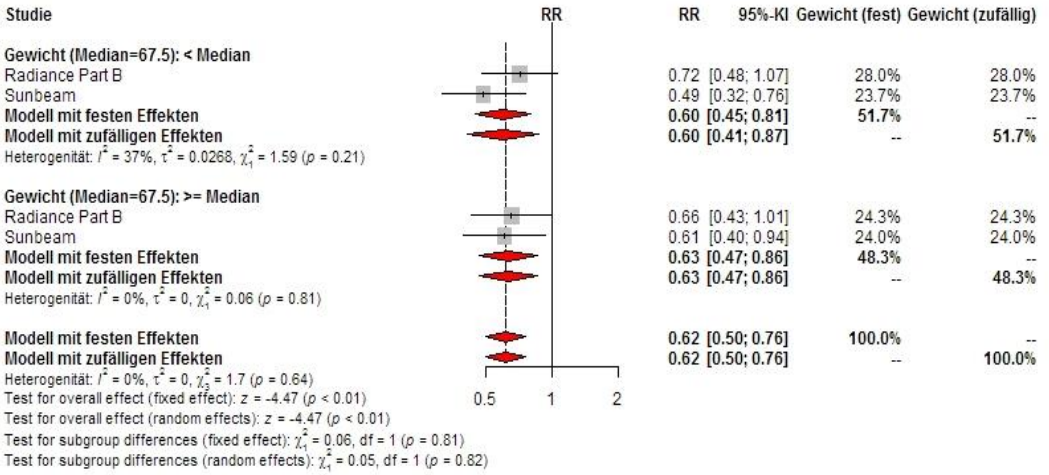

Abbildung 6: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

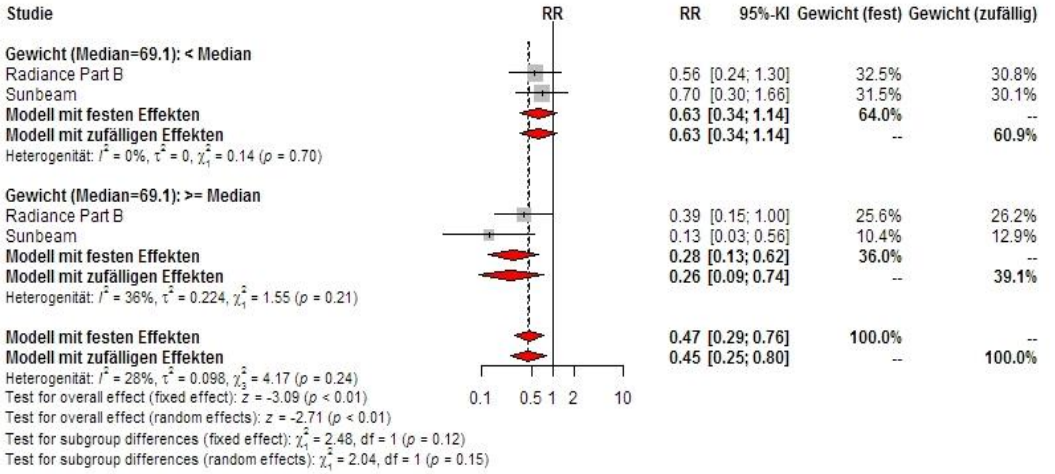

Abbildung 7: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

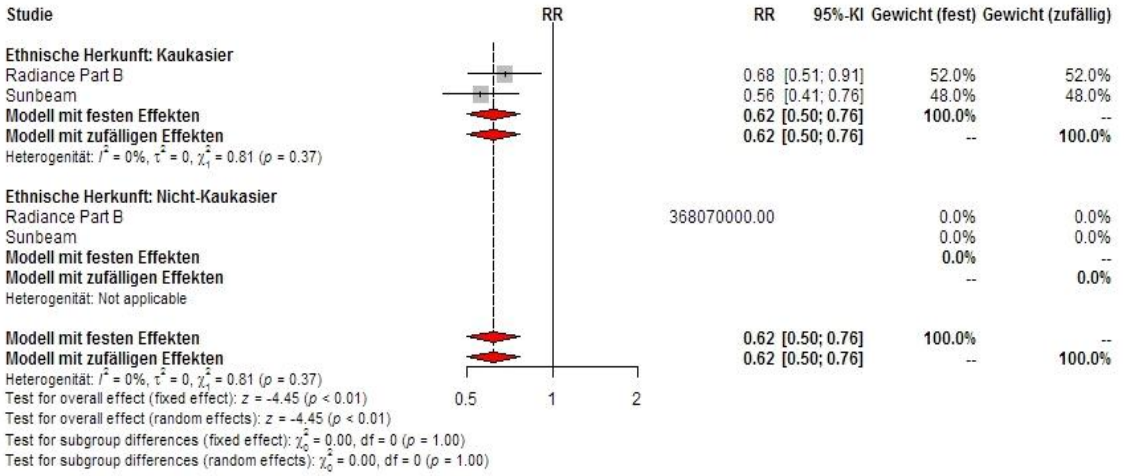

Abbildung 8: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

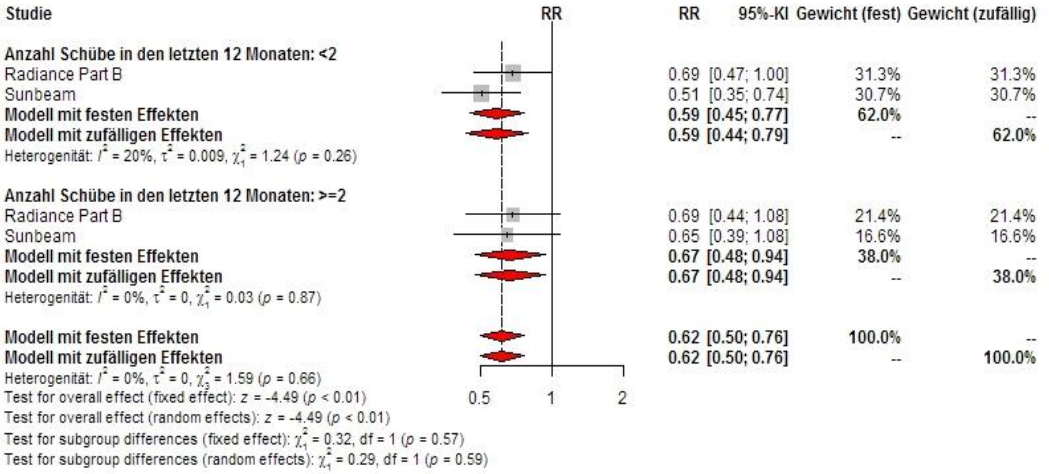

Abbildung 9: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

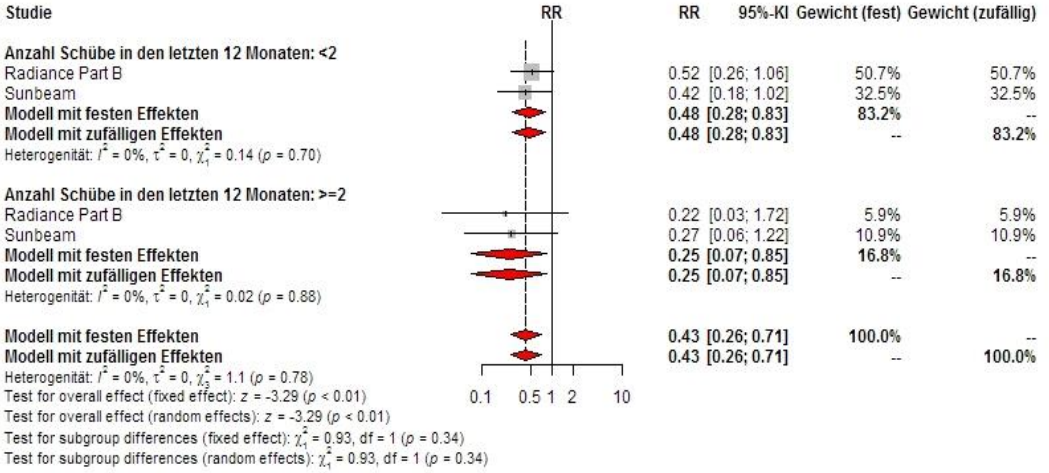

Abbildung 10: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

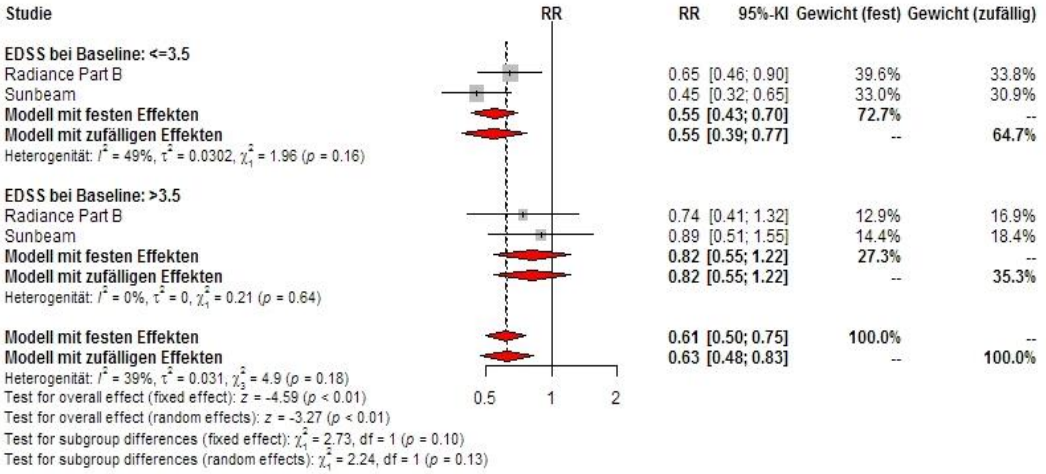

Abbildung 11: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

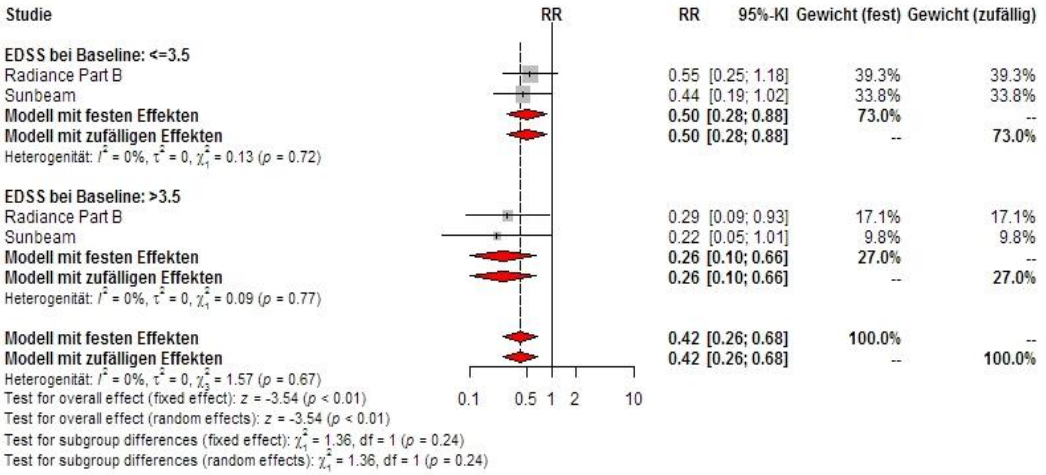

Abbildung 12: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

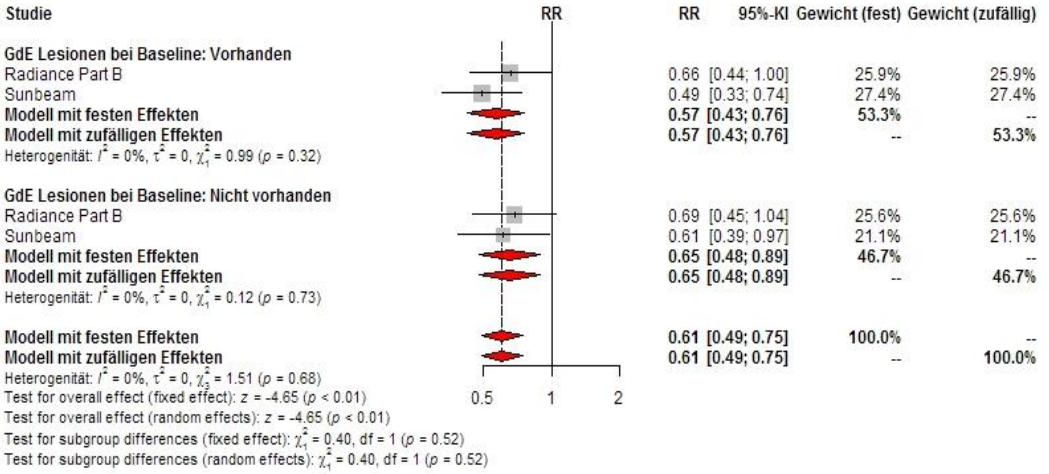

Abbildung 13: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

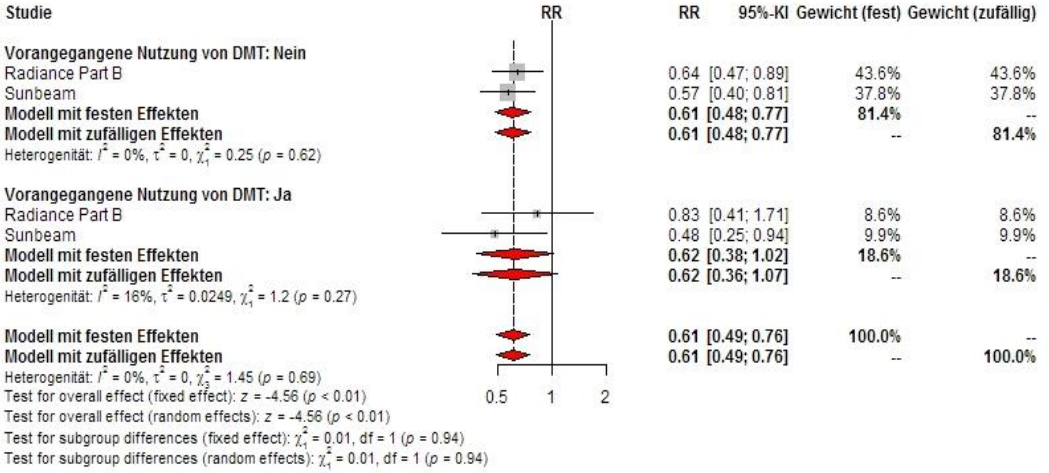

Abbildung 14: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Rate Ratios für den Endpunkt Jährliche Schubrate, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum Monat 0 bis Behandlungsende.

1.1.2 Behinderungsprogression (EDSS)

1.1.2.1 Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg ≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten)

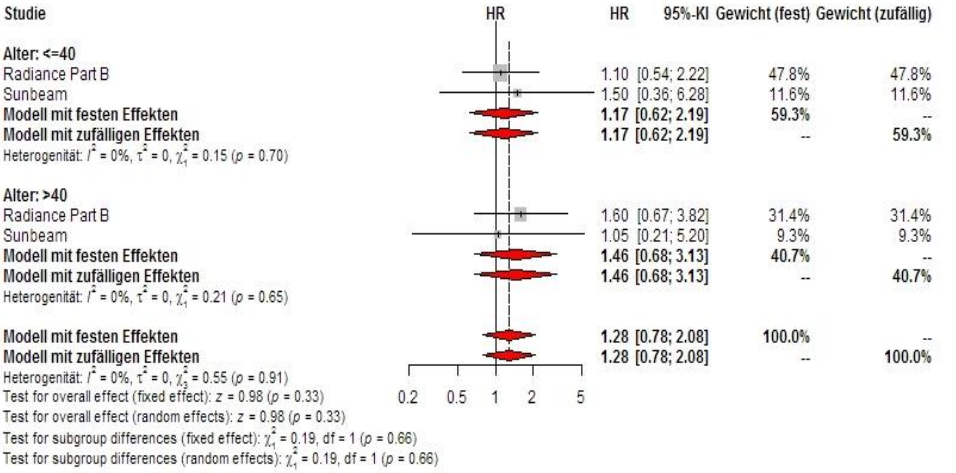

Abbildung 15: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

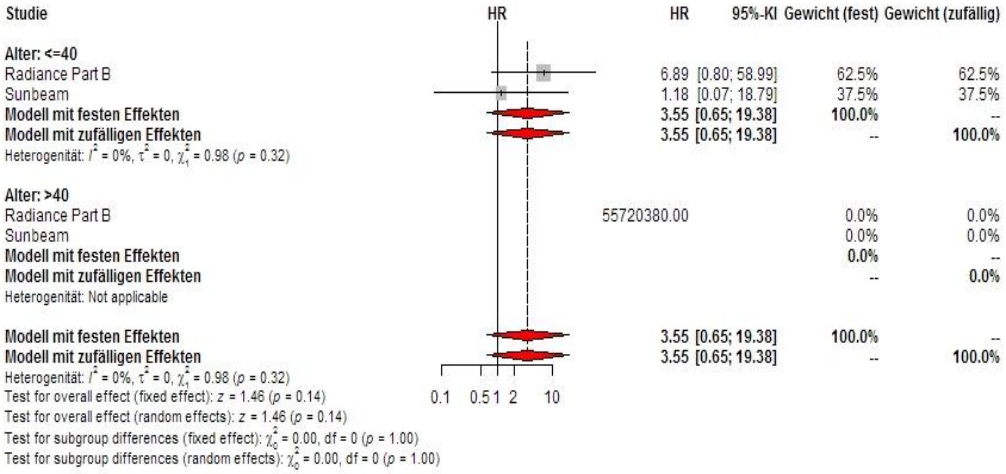

Abbildung 16: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

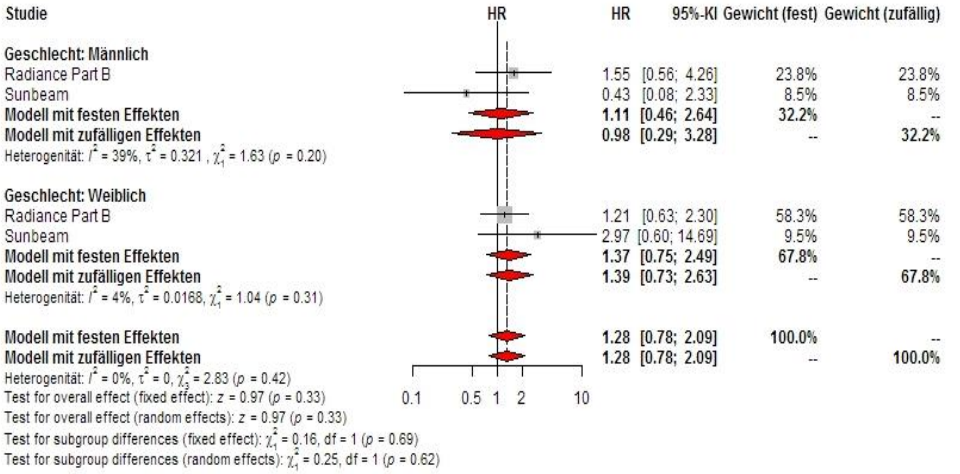

Abbildung 17: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

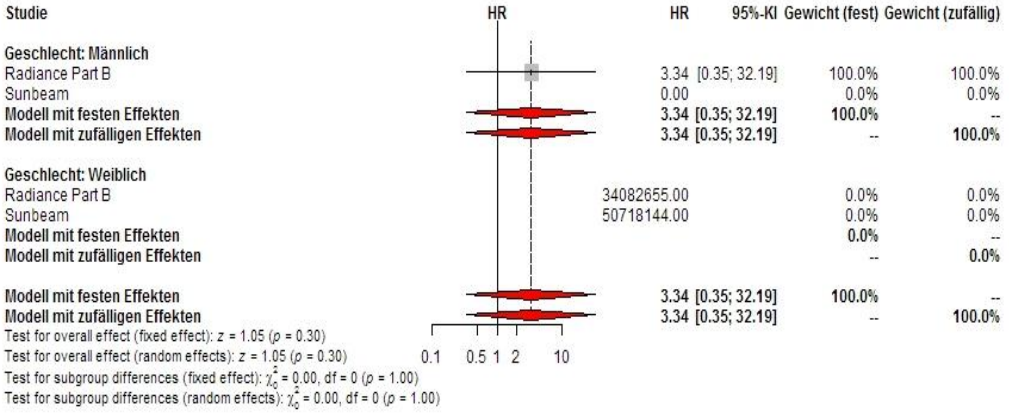

Abbildung 18: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

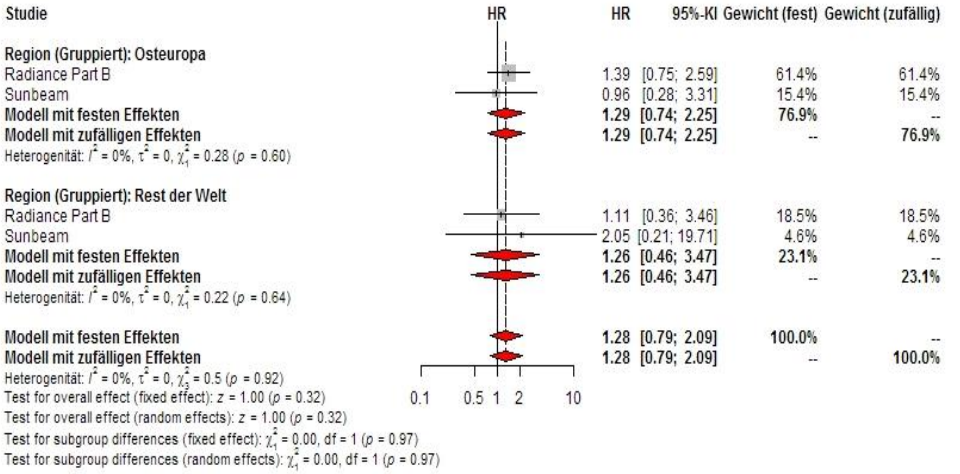

Abbildung 19: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

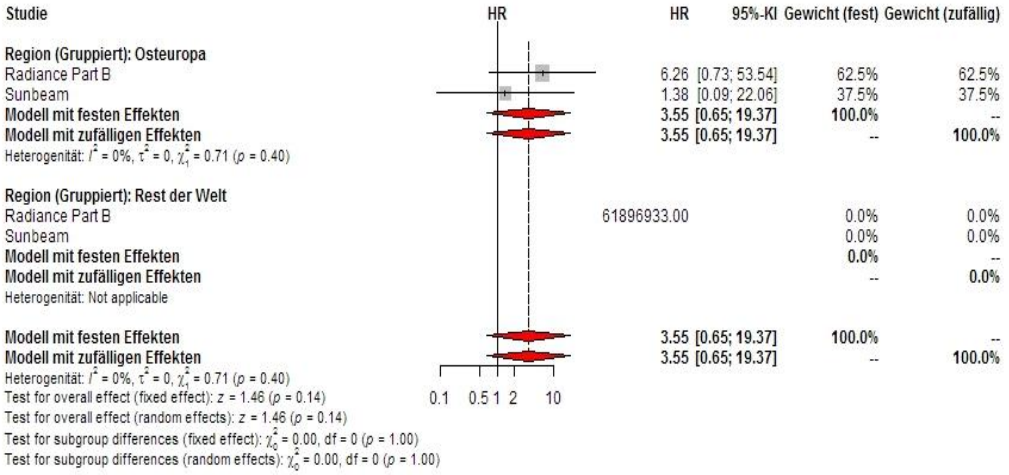

Abbildung 20: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

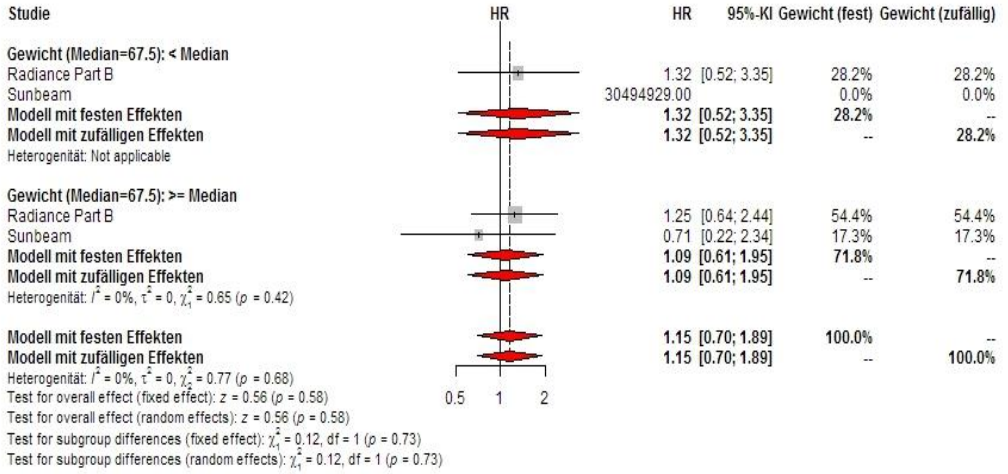

Abbildung 21: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

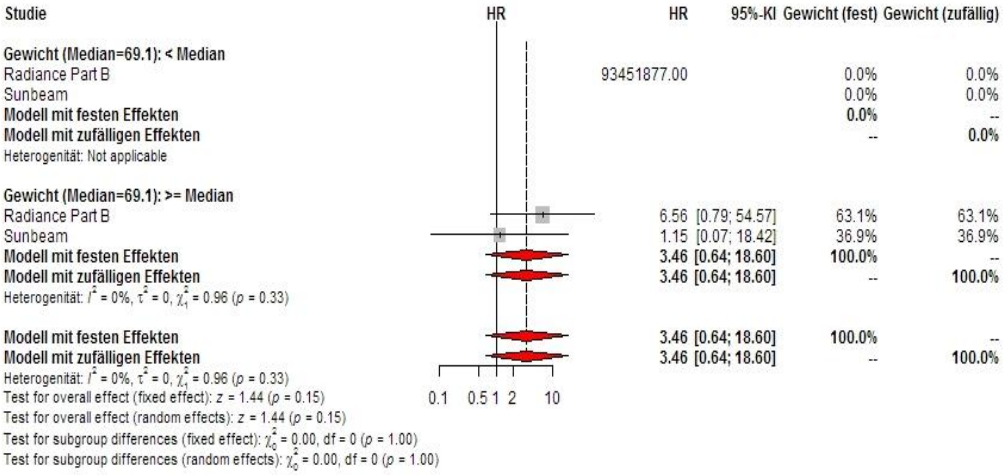

Abbildung 22: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

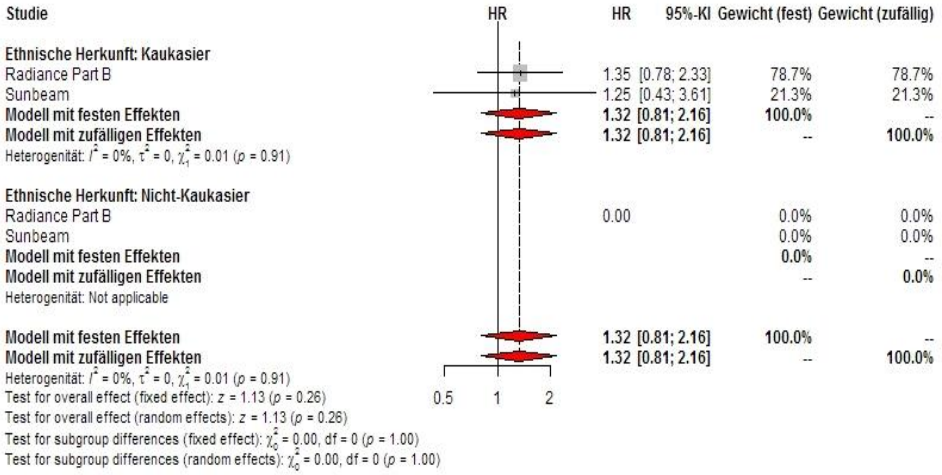

Abbildung 23: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

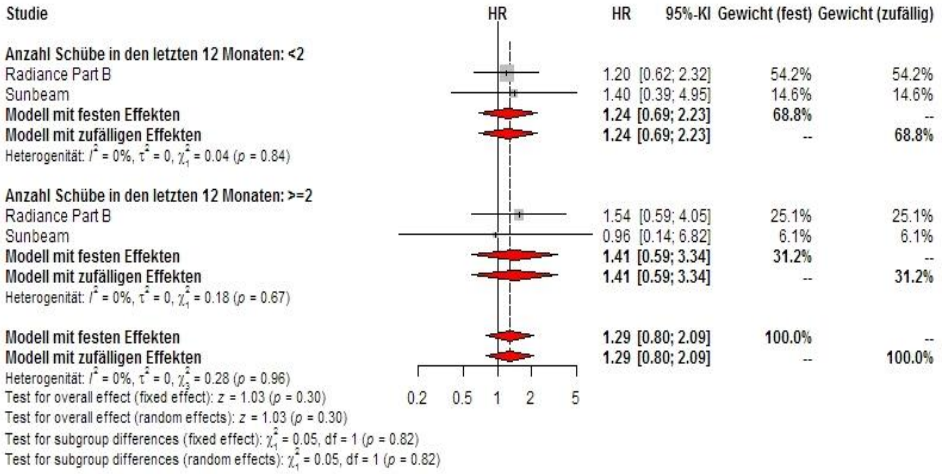

Abbildung 24: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

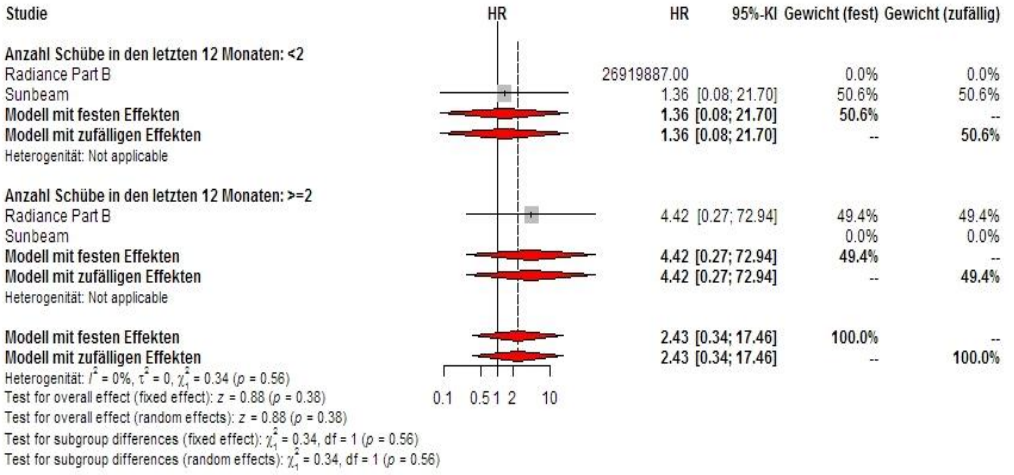

Abbildung 25: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

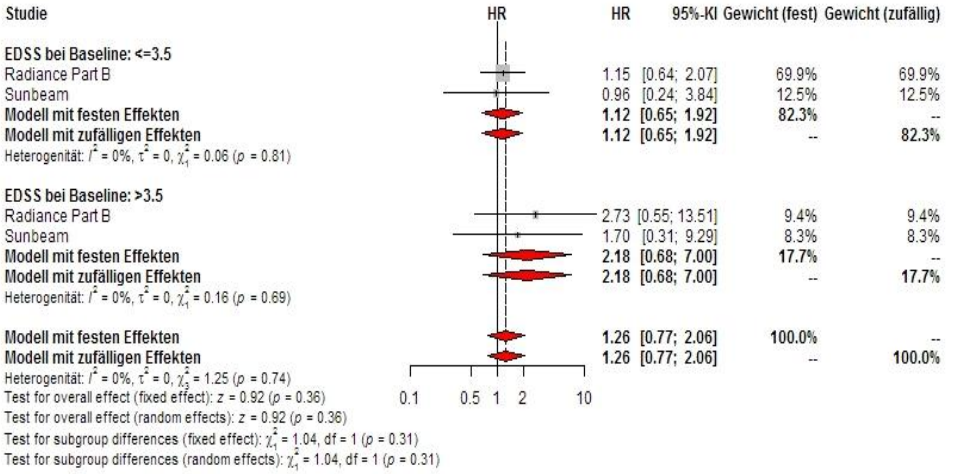

Abbildung 26: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

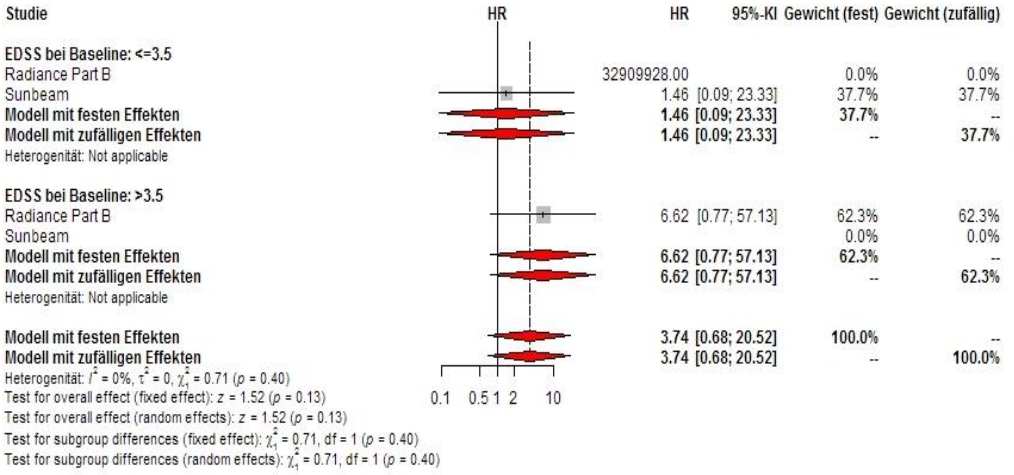

Abbildung 27: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

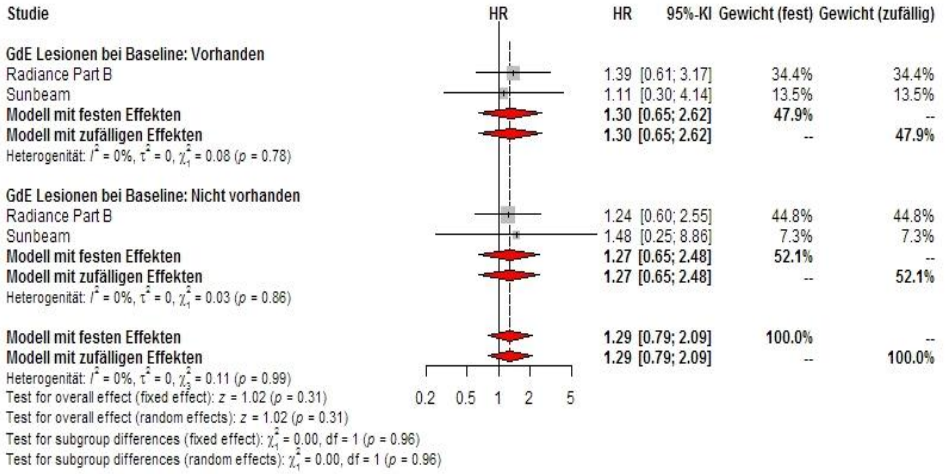

Abbildung 28: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

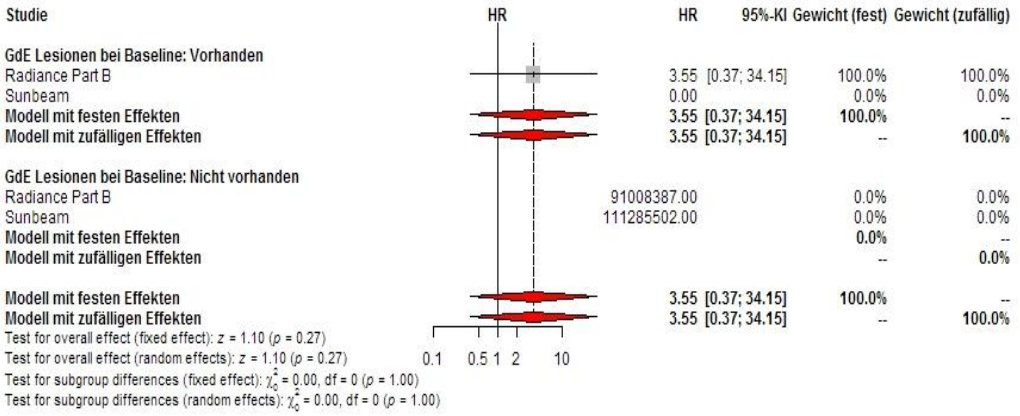

Abbildung 29: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

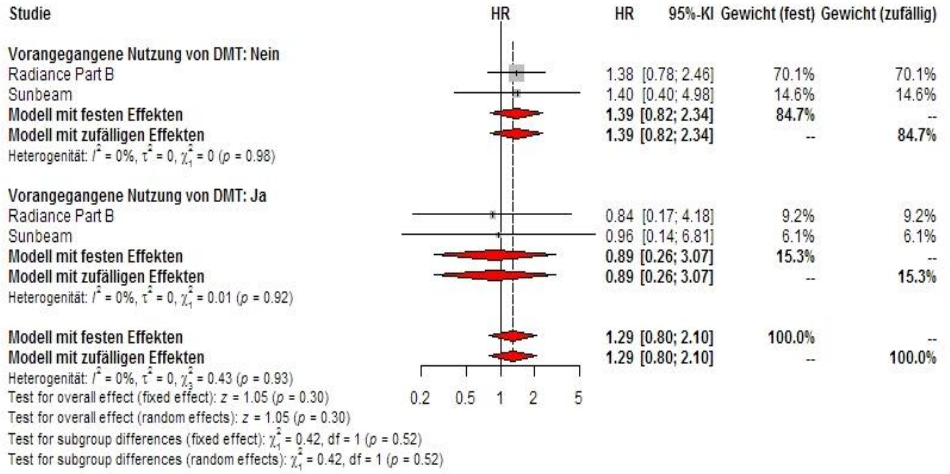

Abbildung 30: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Hazard Ratios für den Endpunkt Zeit bis zur Behinderungsprogression (EDSS≥1 Punkt; Bestätigung nach 6 Monaten), Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 Monate bis Behandlungsende.

1.1.3 Behinderungsprogression (MSFC/LCLA)

1.1.3.1 Veränderung des MSFC-z-Scores seit Baseline (ANCOVA)

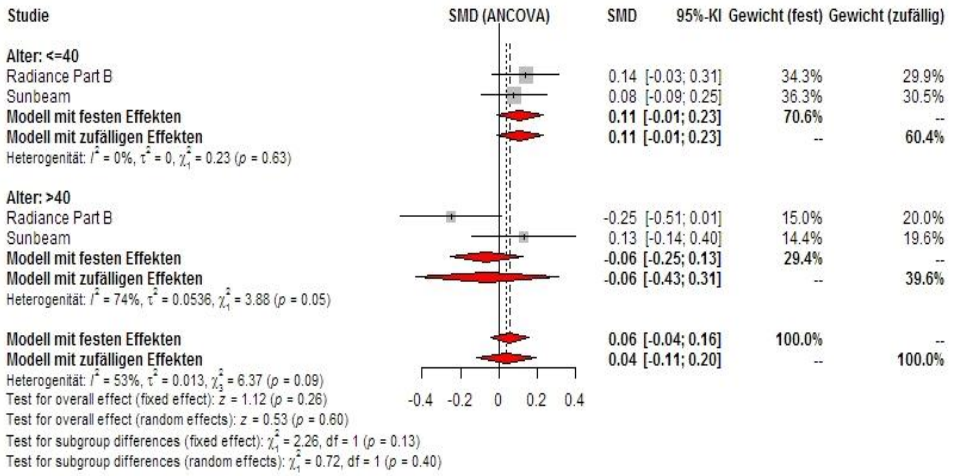

Abbildung 31: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

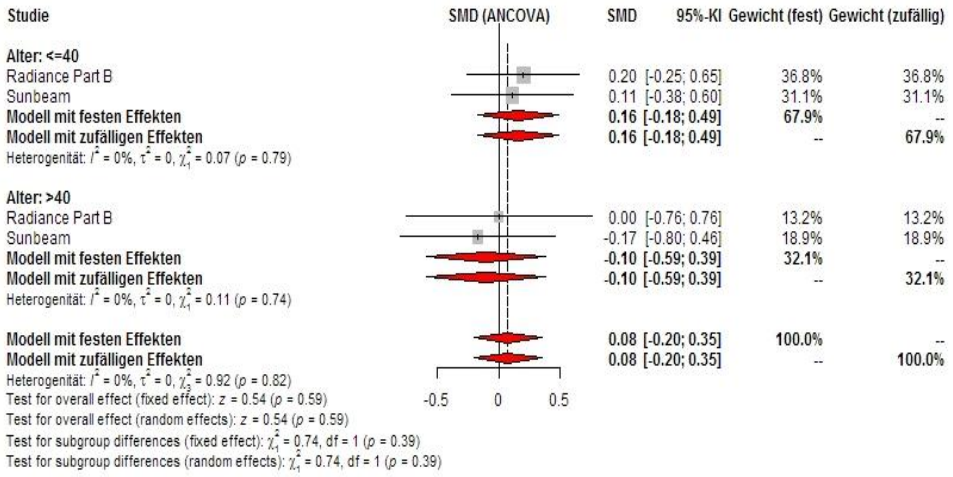

Abbildung 32: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

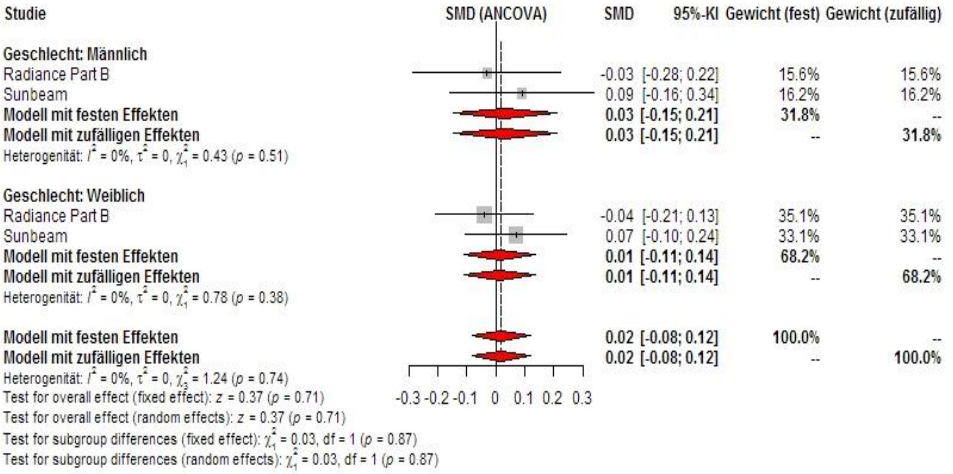

Abbildung 33: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

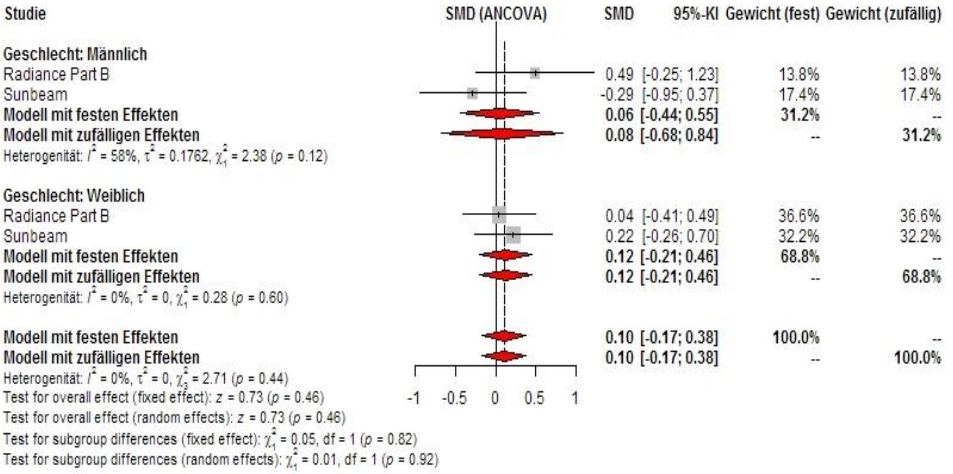

Abbildung 34: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

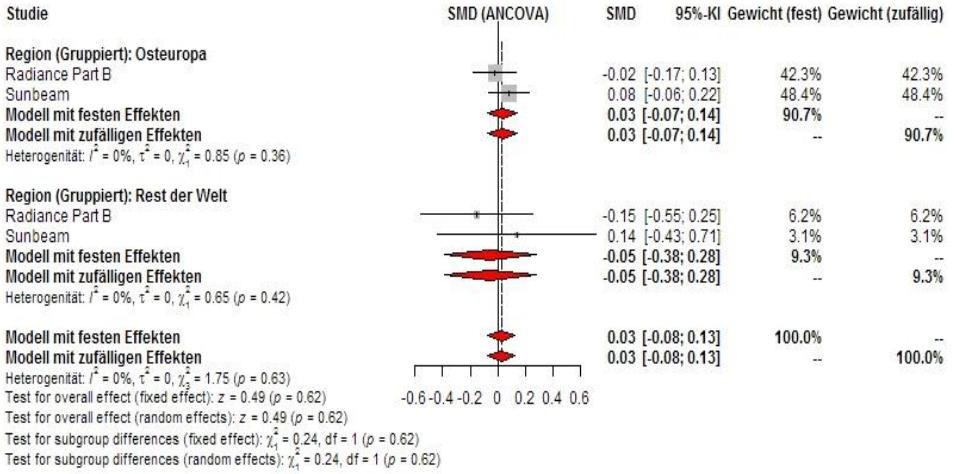

Abbildung 35: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

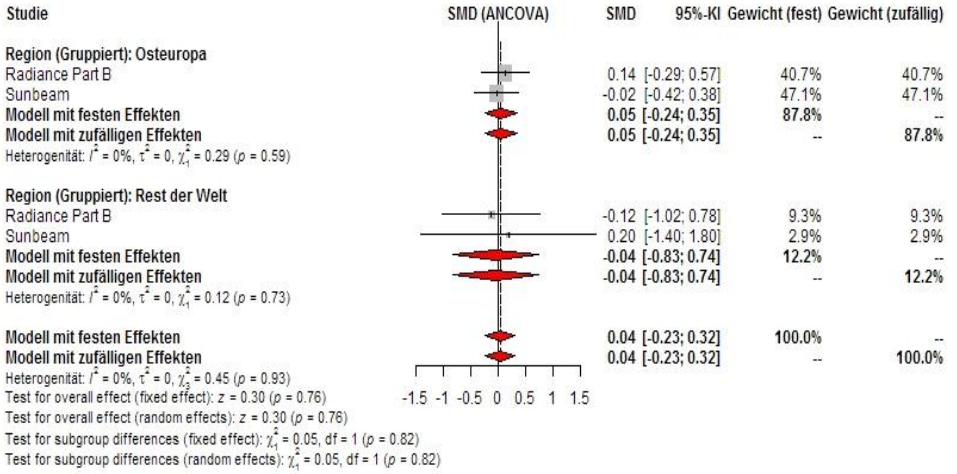

Abbildung 36: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

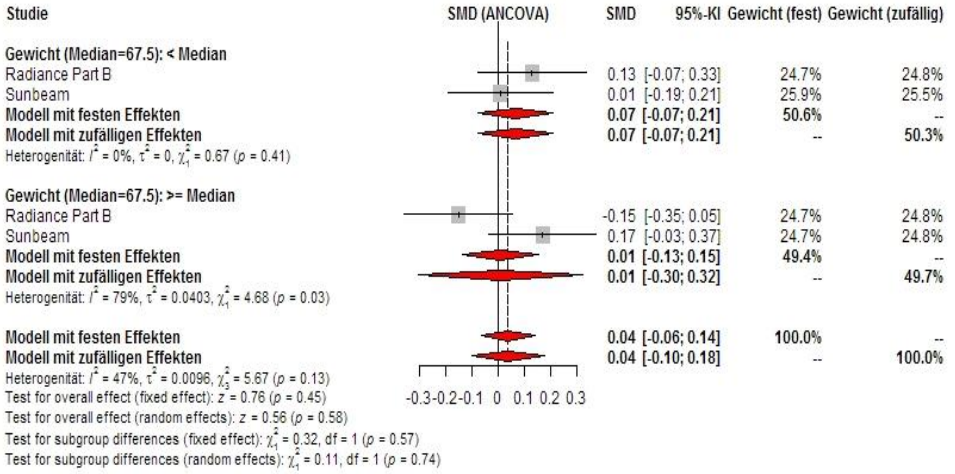

Abbildung 37: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

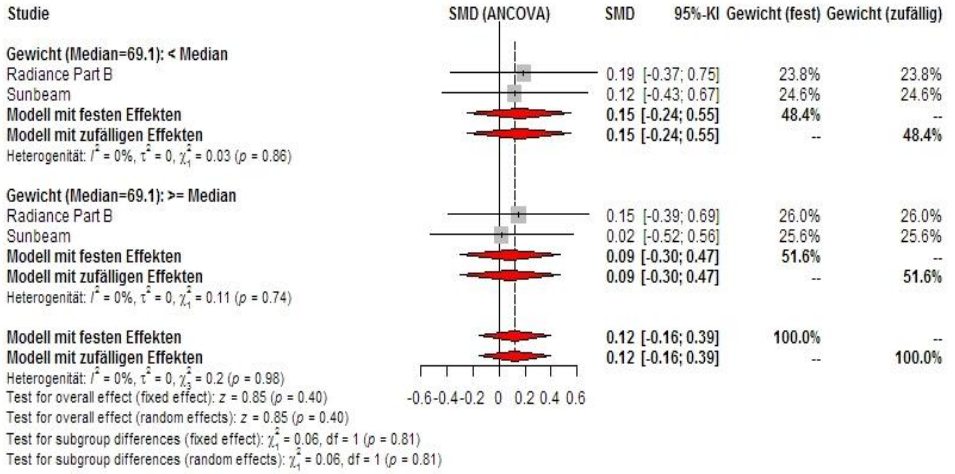

Abbildung 38: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

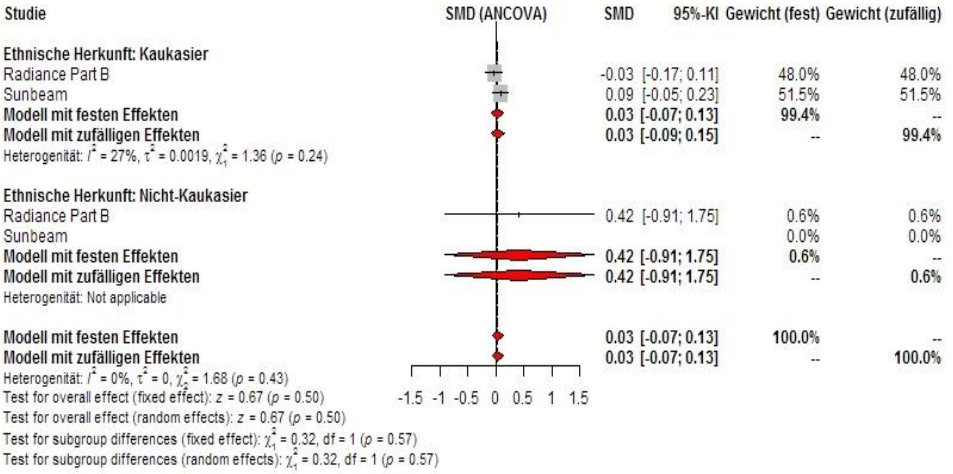

Abbildung 39: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

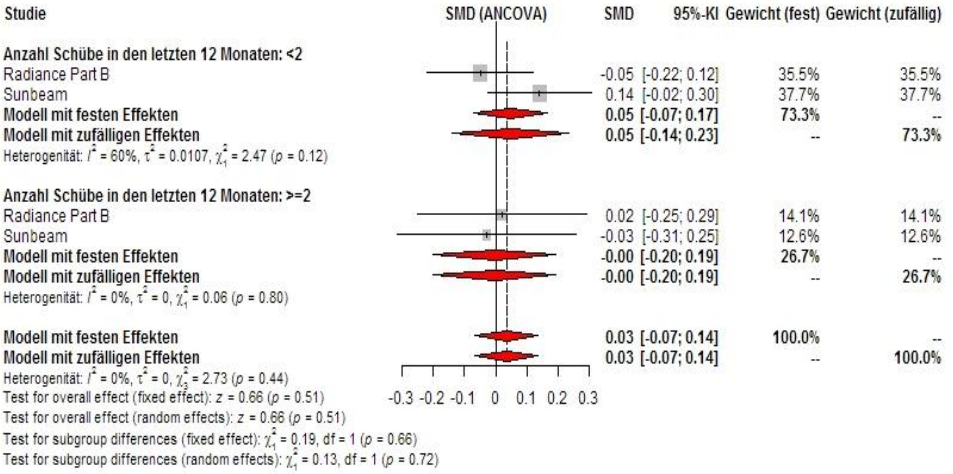

Abbildung 40: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

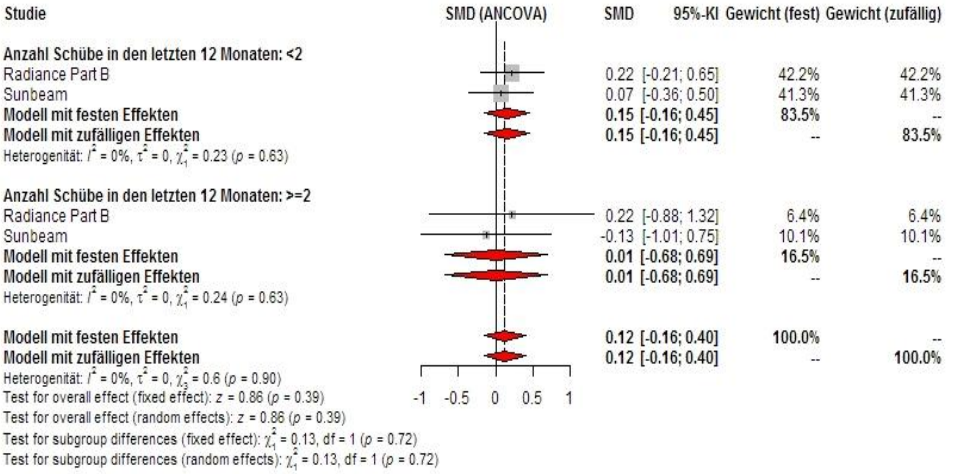

Abbildung 41: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

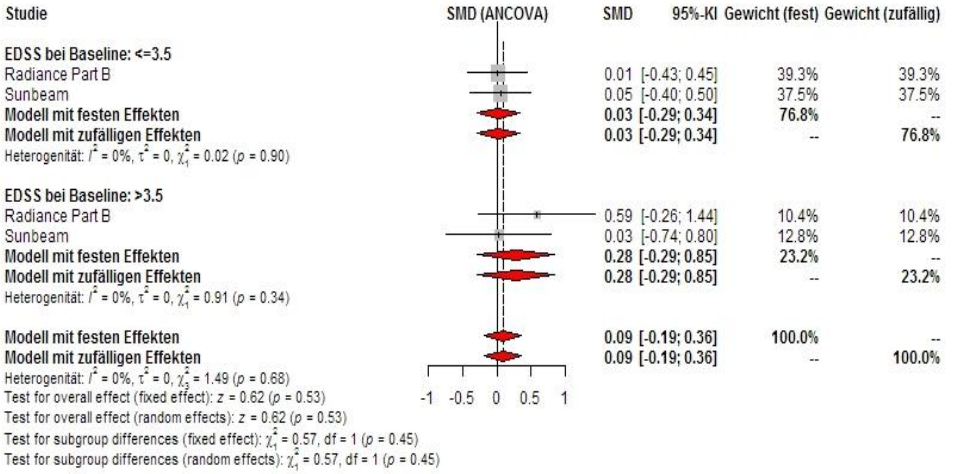

Abbildung 42: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

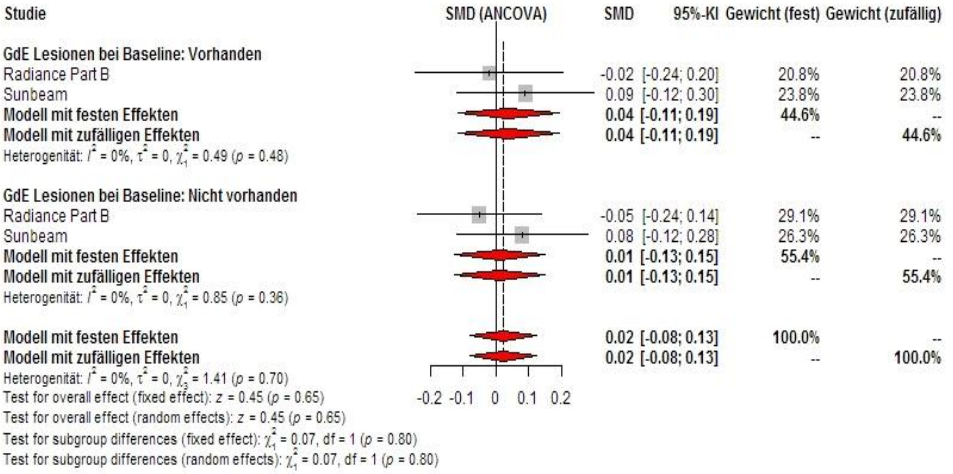

Abbildung 43: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

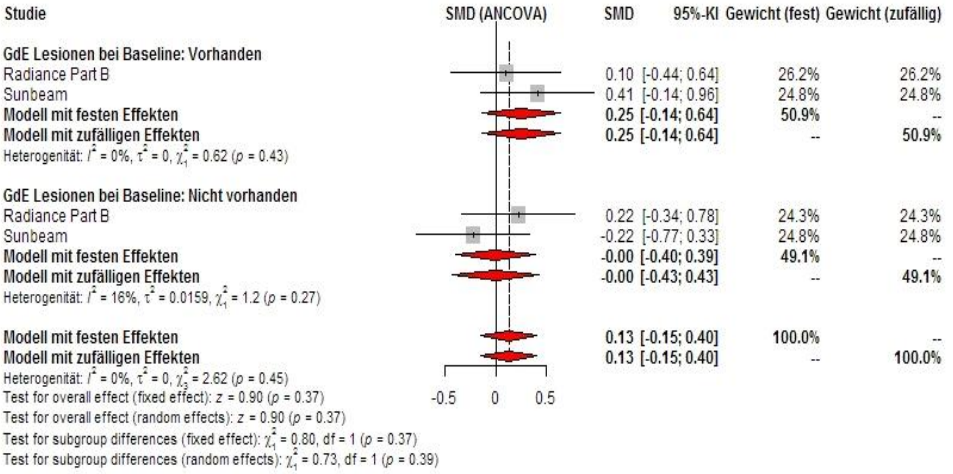

Abbildung 44: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.1.3.2 Veränderung des MSFC/LCLA-z-Scores seit Baseline (ANCOVA)

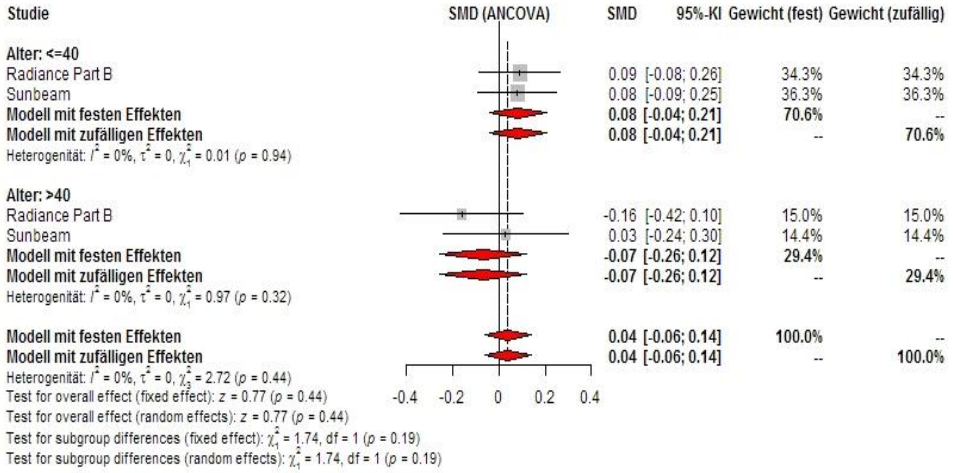

Abbildung 45: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

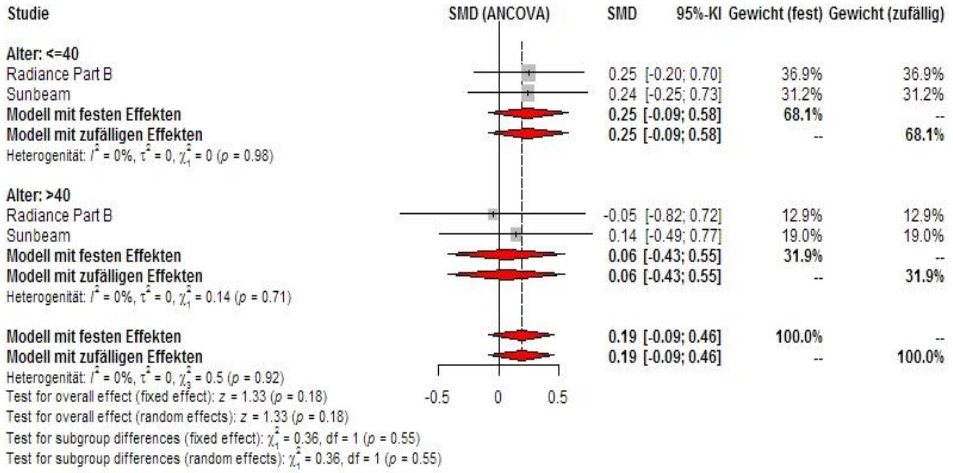

Abbildung 46: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

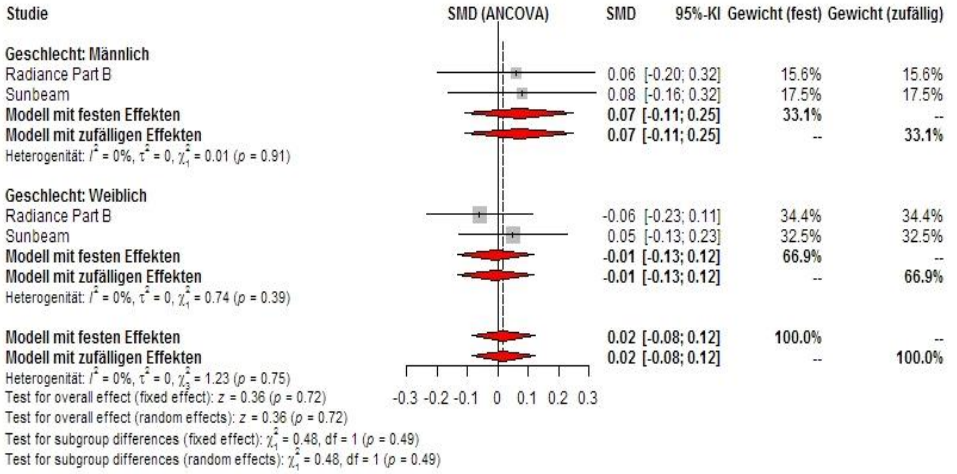

Abbildung 47: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

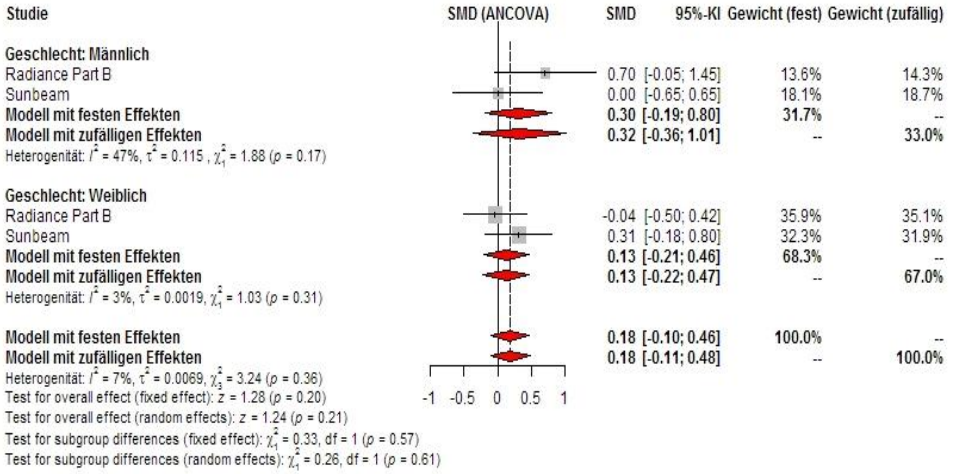

Abbildung 48: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

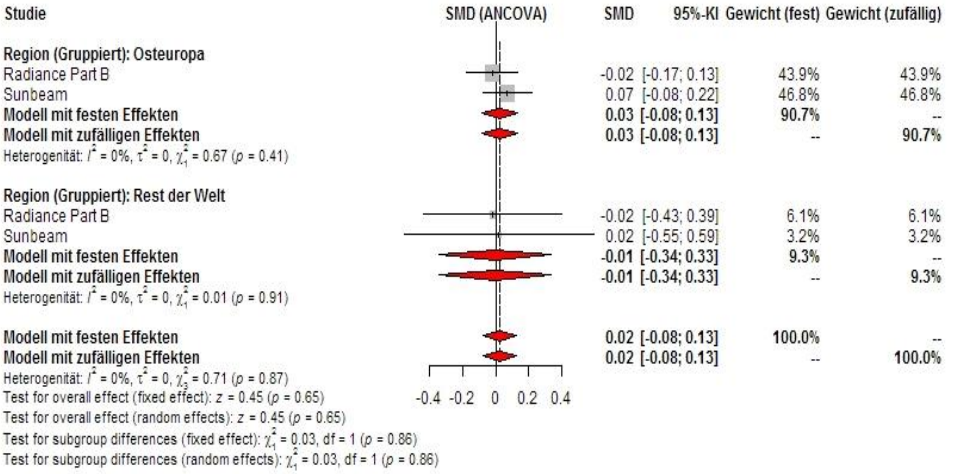

Abbildung 49: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

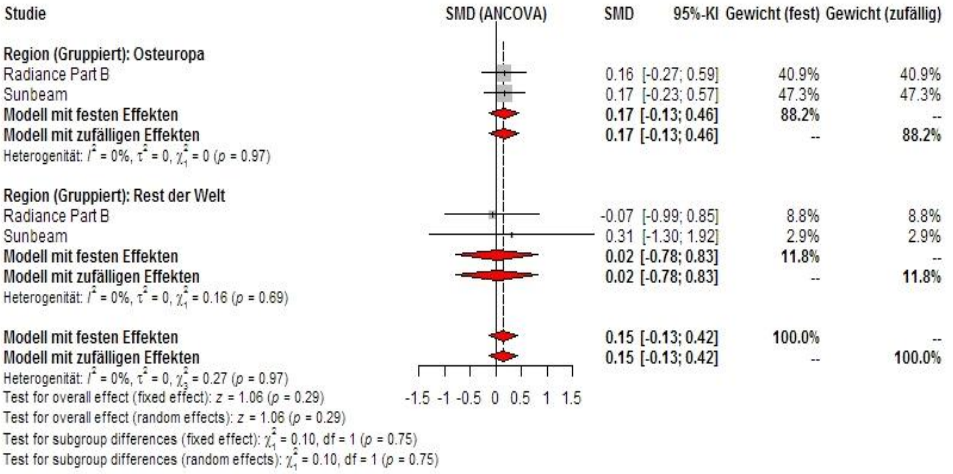

Abbildung 50: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

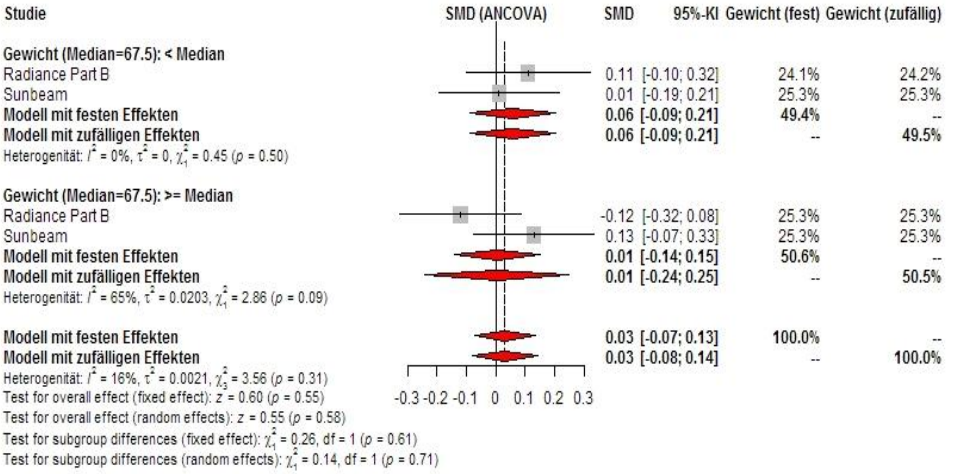

Abbildung 51: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

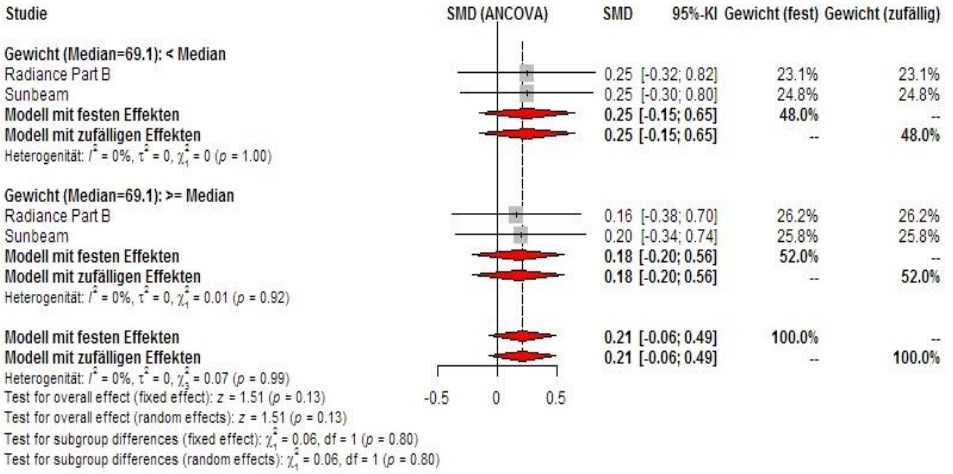

Abbildung 52: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

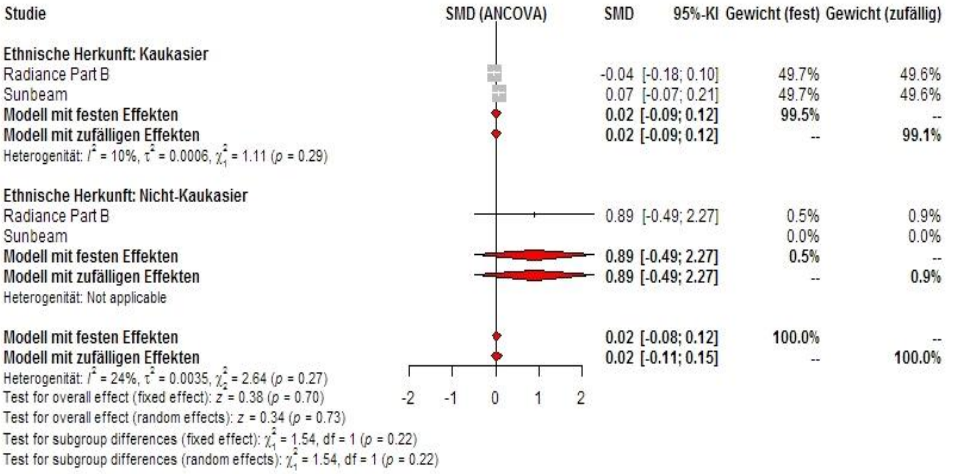

Abbildung 53: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

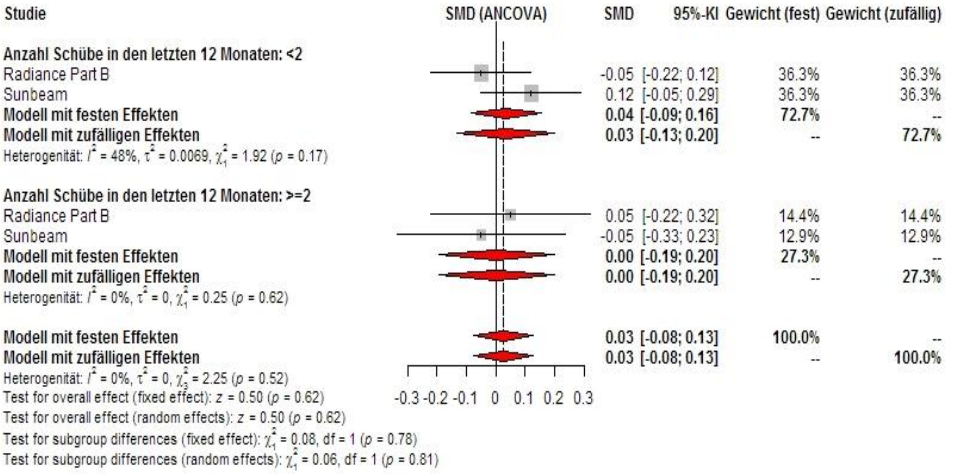

Abbildung 54: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

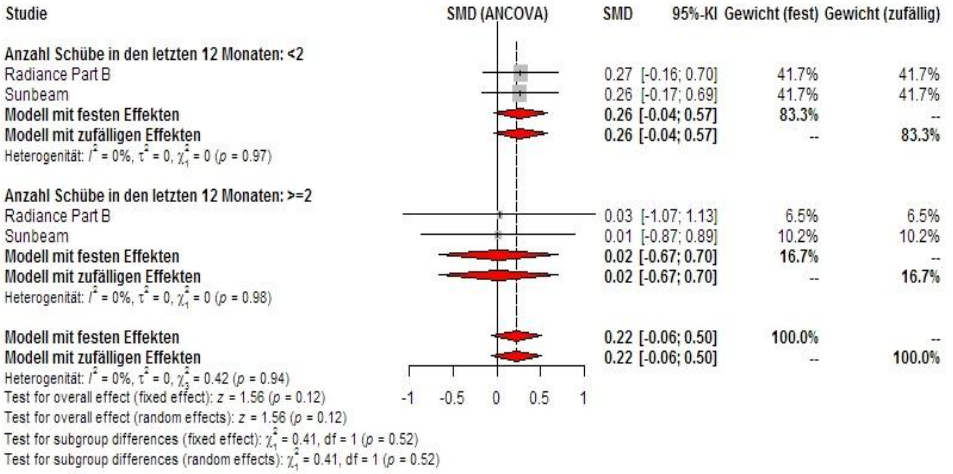

Abbildung 55: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

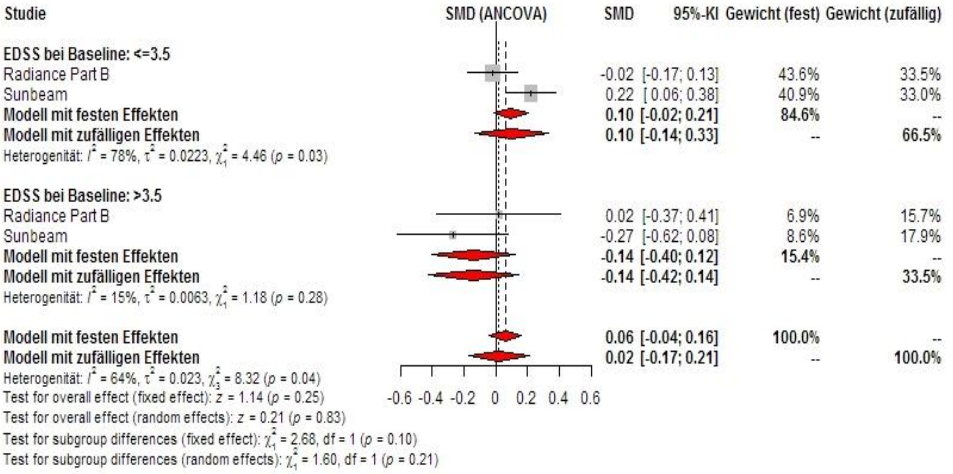

Abbildung 56: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

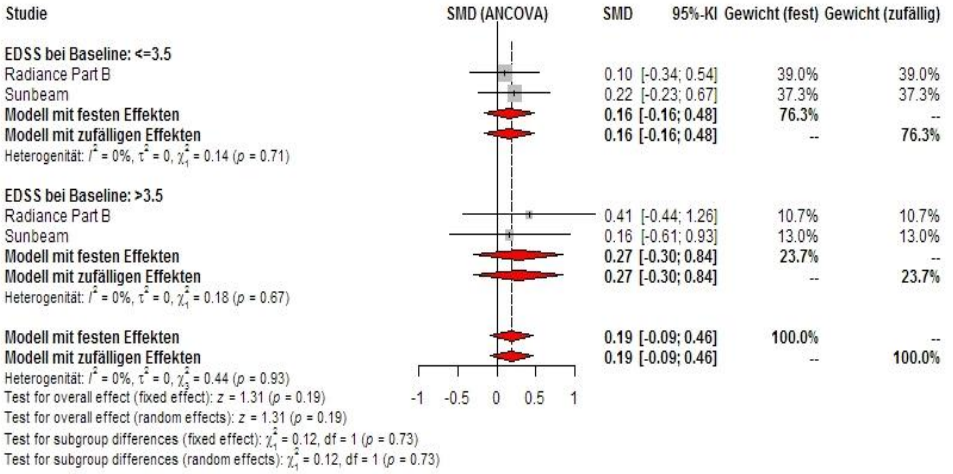

Abbildung 57: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

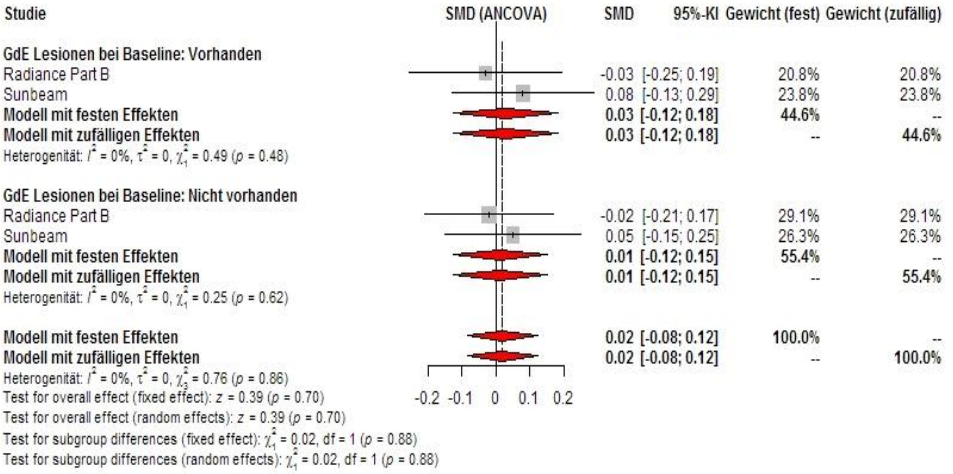

Abbildung 58: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

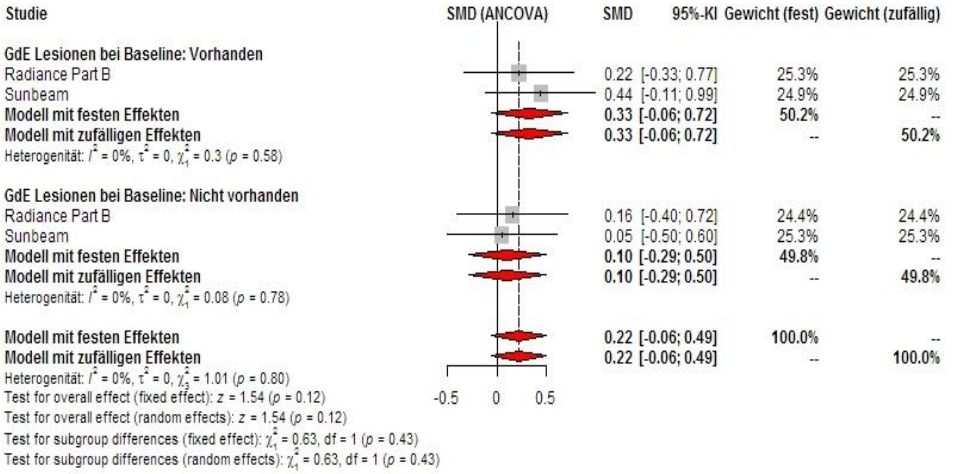

Abbildung 59: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

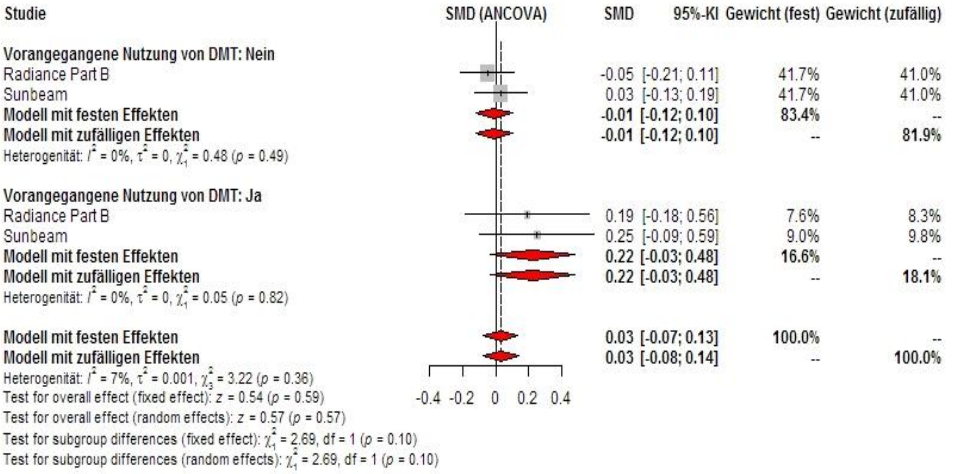

Abbildung 60: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSFC/LCLA z-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.1.3.3 Veränderung des T25FW-Scores seit Baseline (ANCOVA)

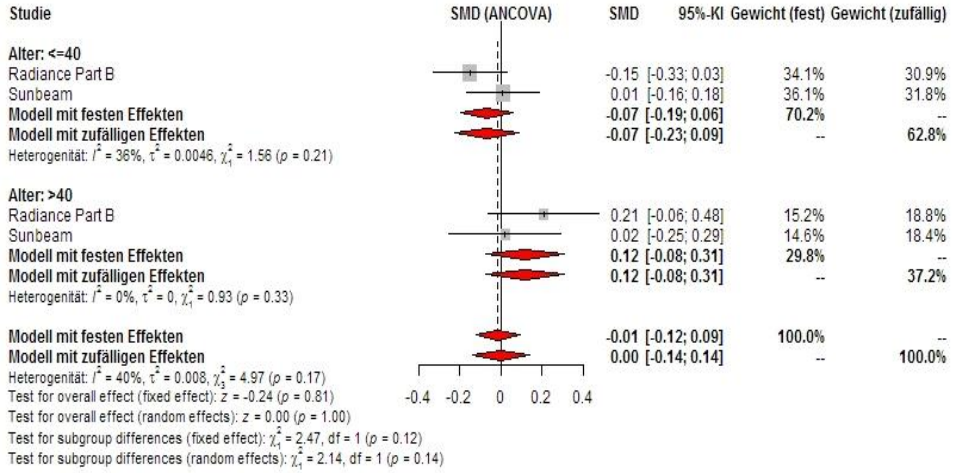

Abbildung 61: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

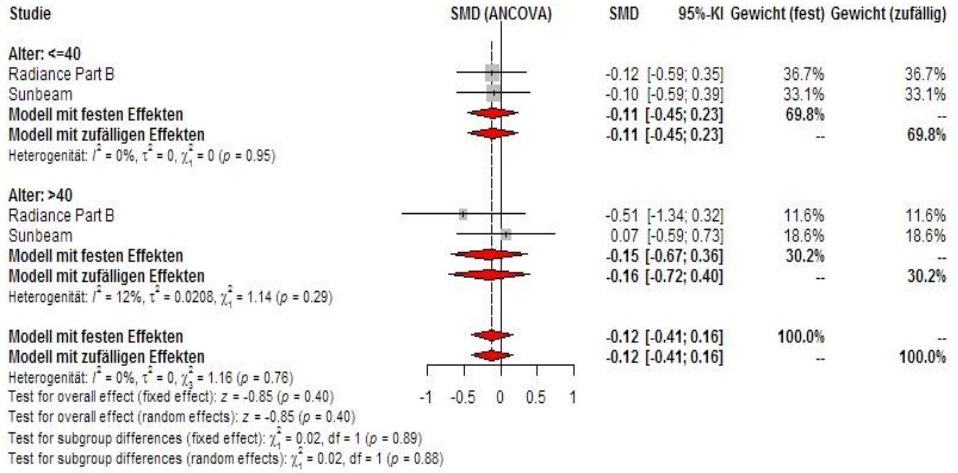

Abbildung 62: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

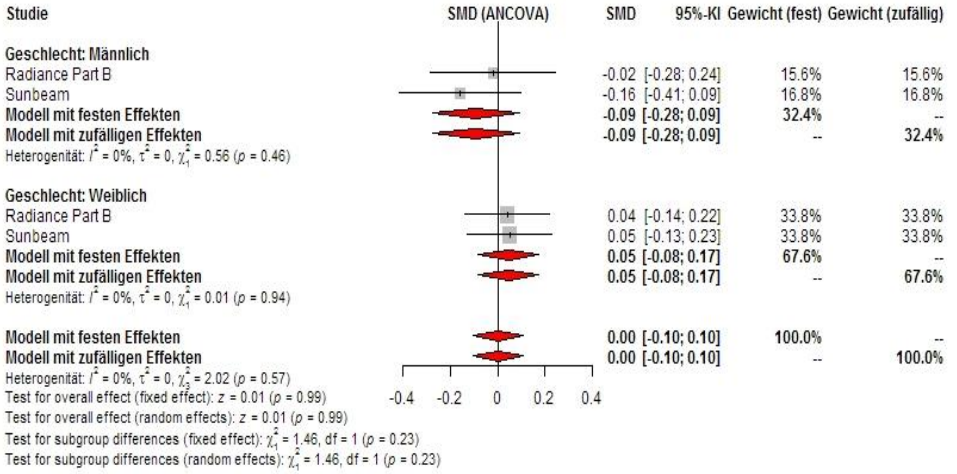

Abbildung 63: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

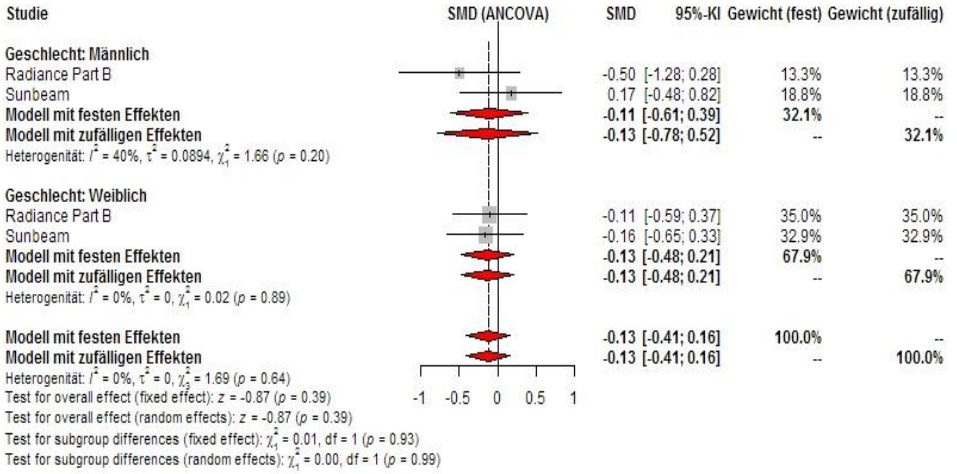

Abbildung 64: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

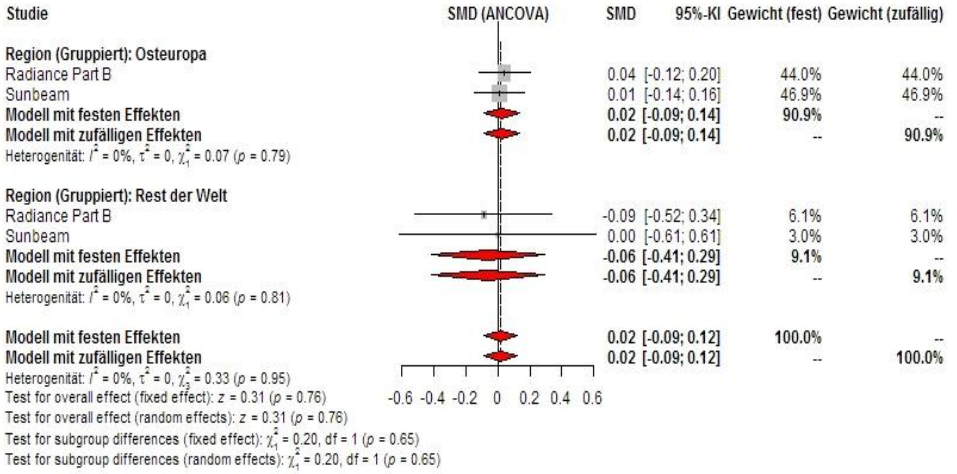

Abbildung 65: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

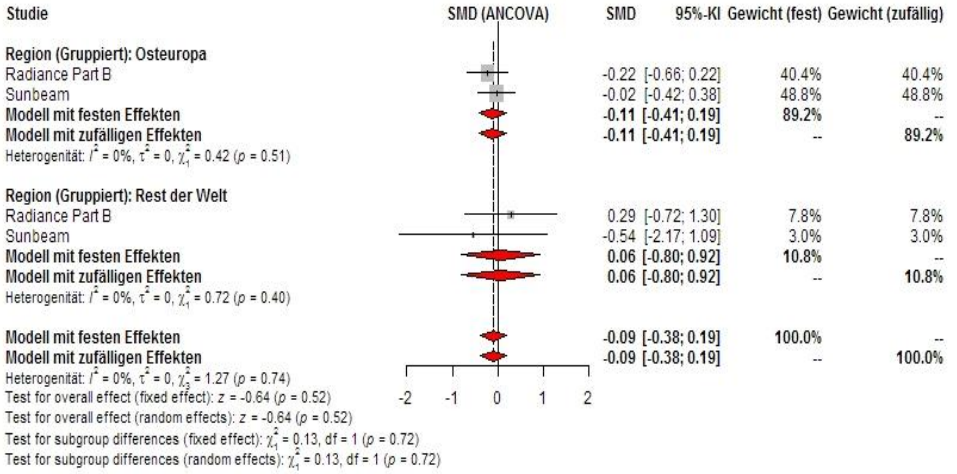

Abbildung 66: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

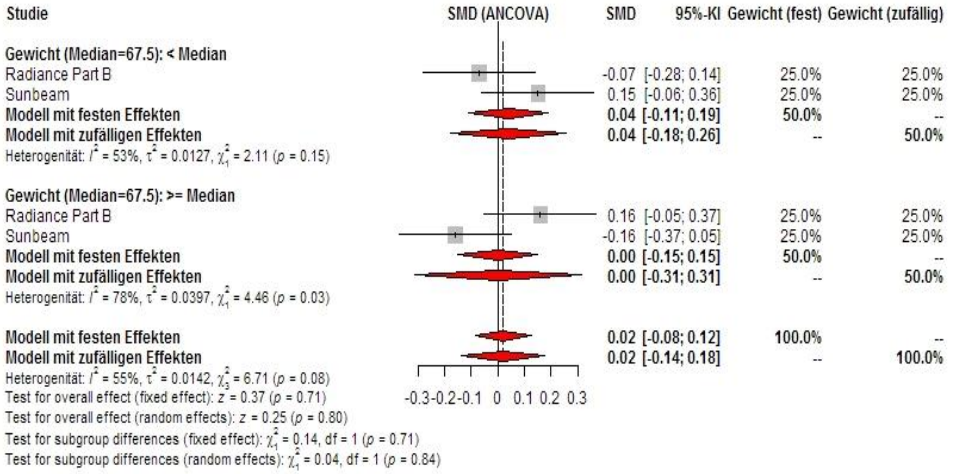

Abbildung 67: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

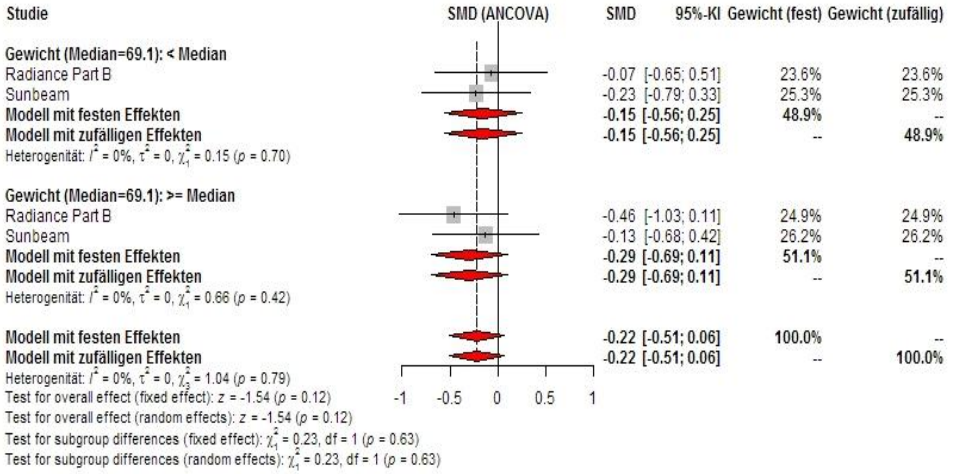

Abbildung 68: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

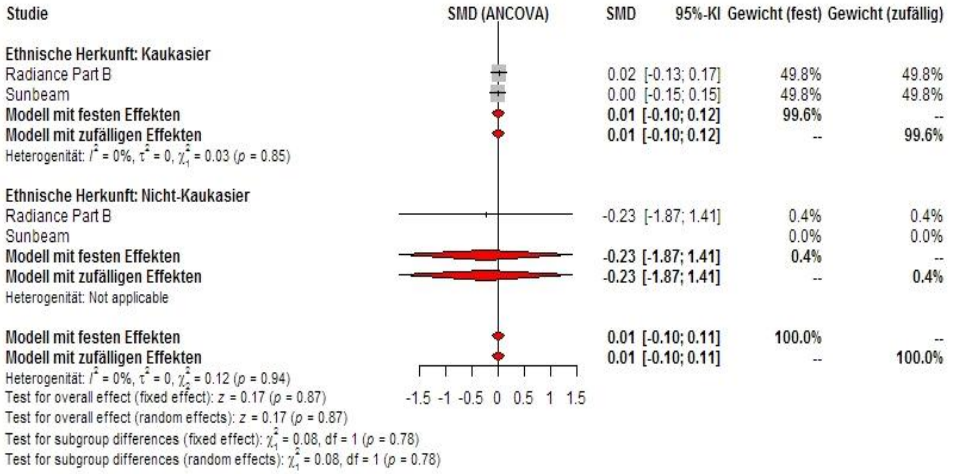

Abbildung 69: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

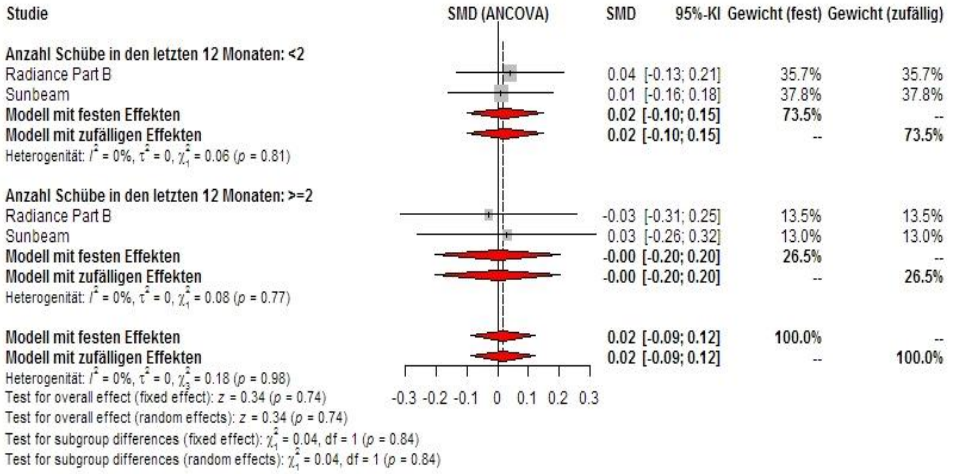

Abbildung 70: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

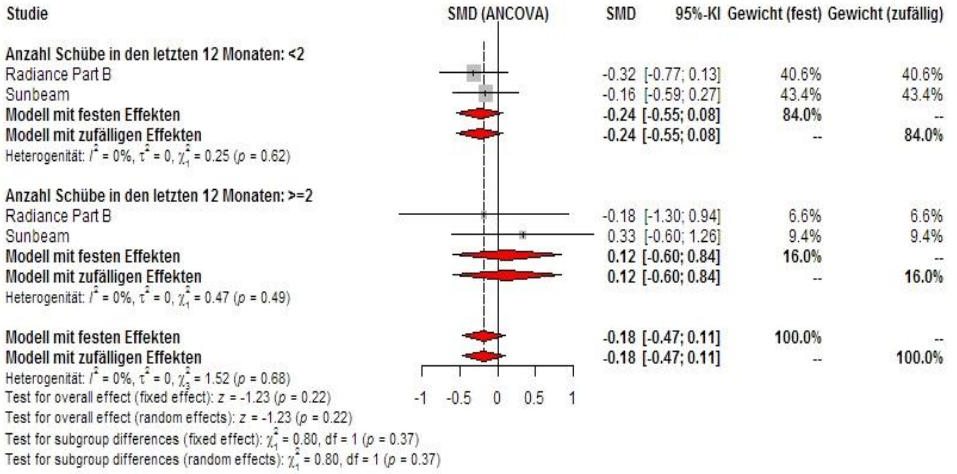

Abbildung 71: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

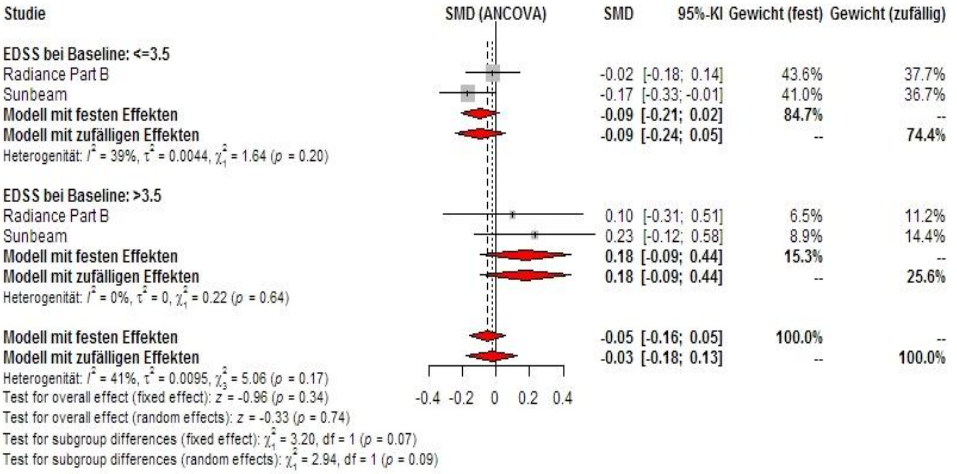

Abbildung 72: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

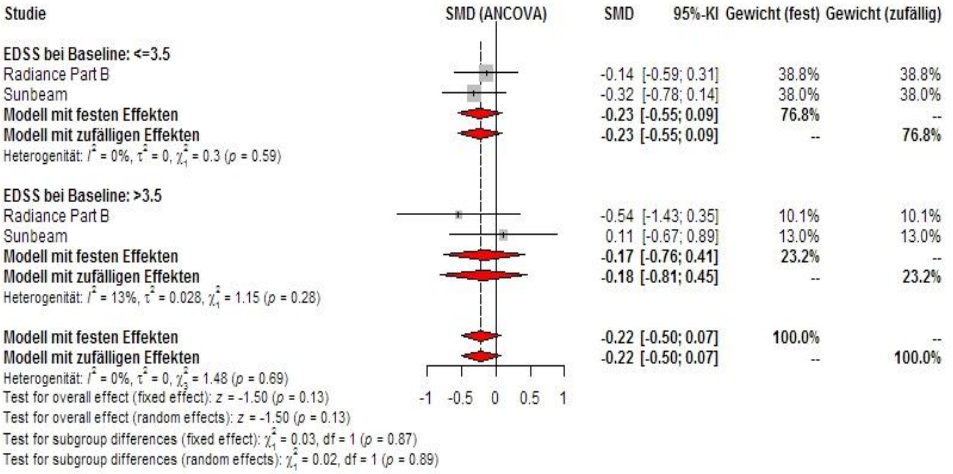

Abbildung 73: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

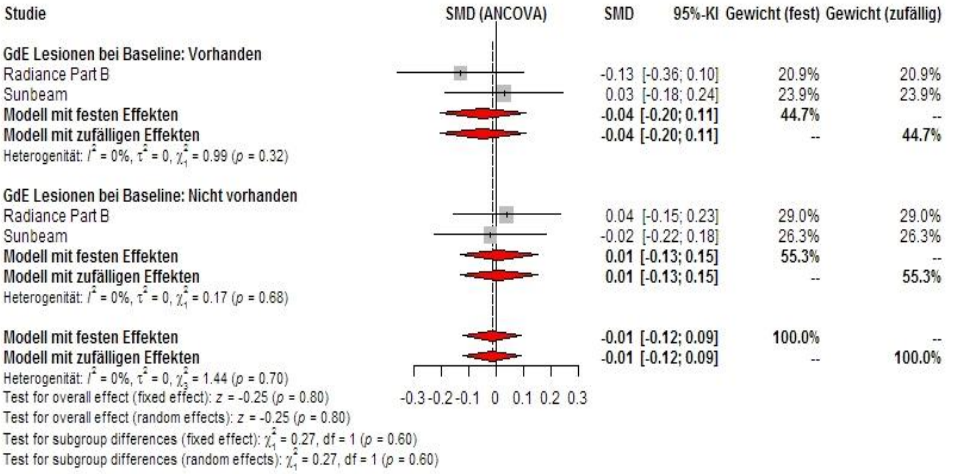

Abbildung 74: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

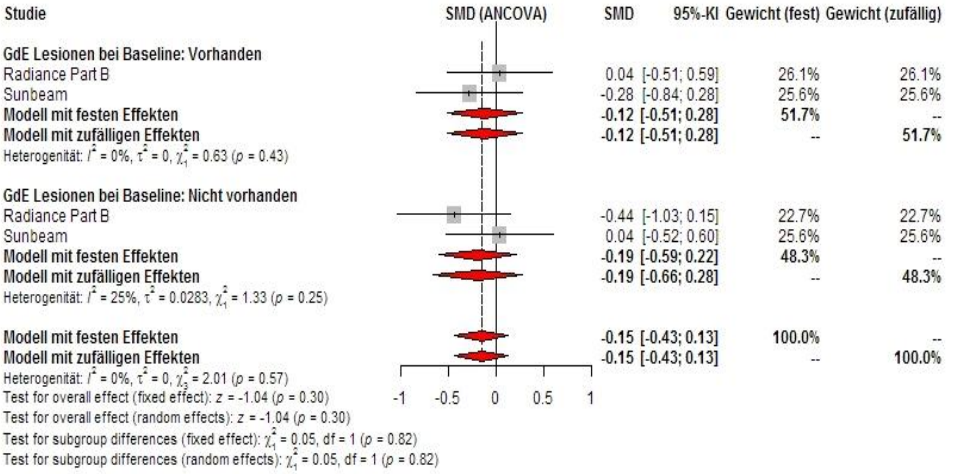

Abbildung 75: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 25FW-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.1.3.4 Veränderung des 9HPT-Scores seit Baseline (ANCOVA)

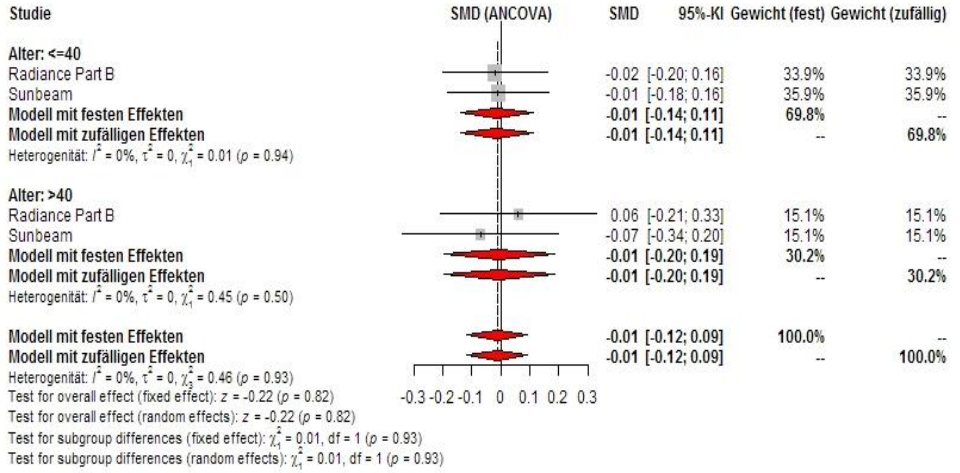

Abbildung 76: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

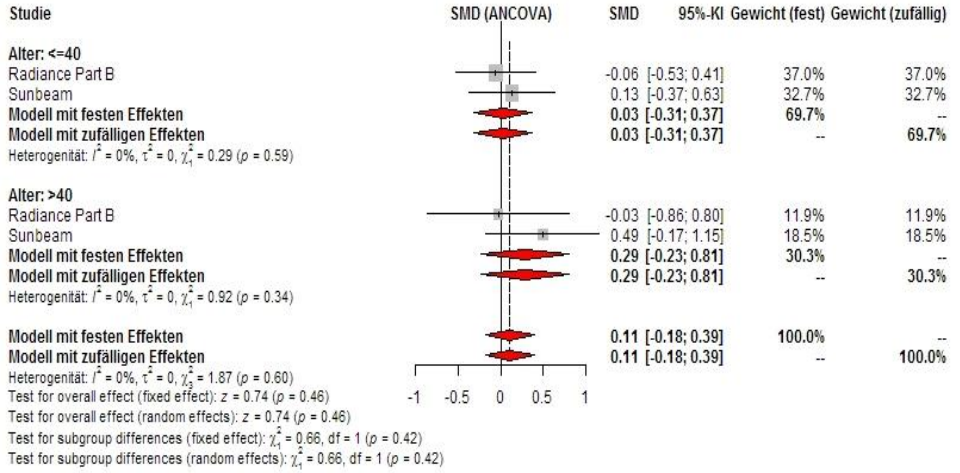

Abbildung 77: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

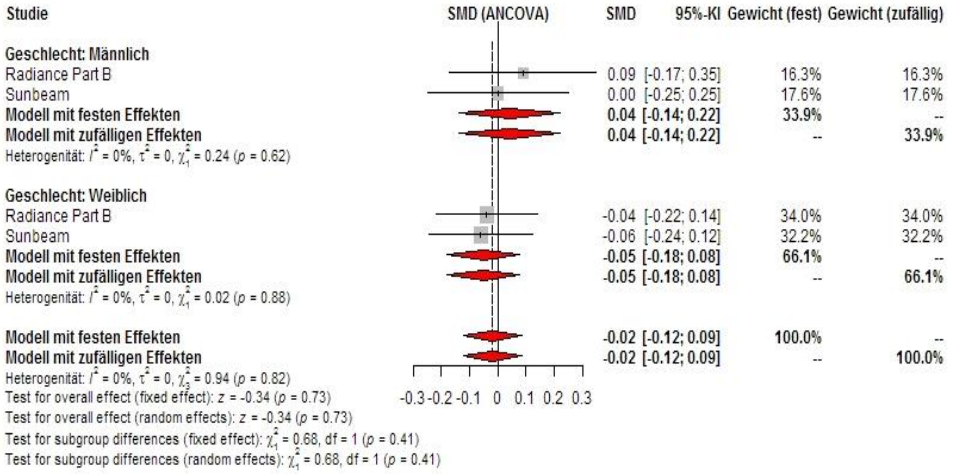

Abbildung 78: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

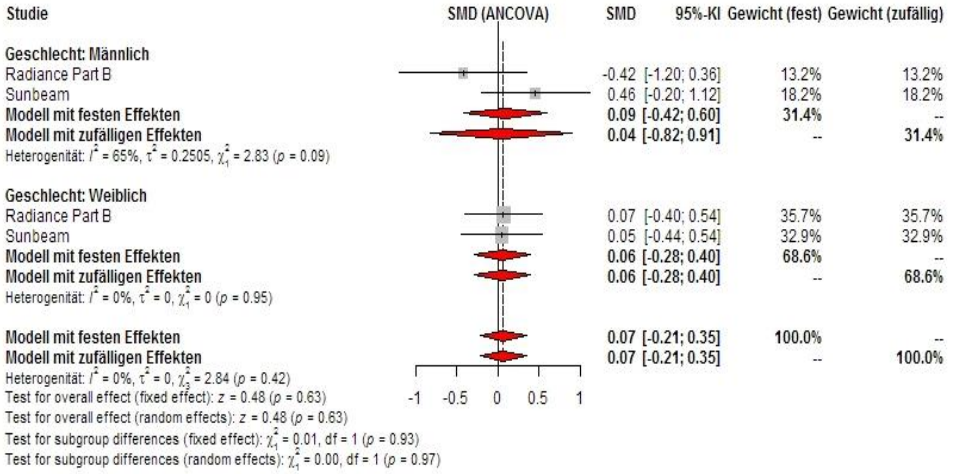

Abbildung 79: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

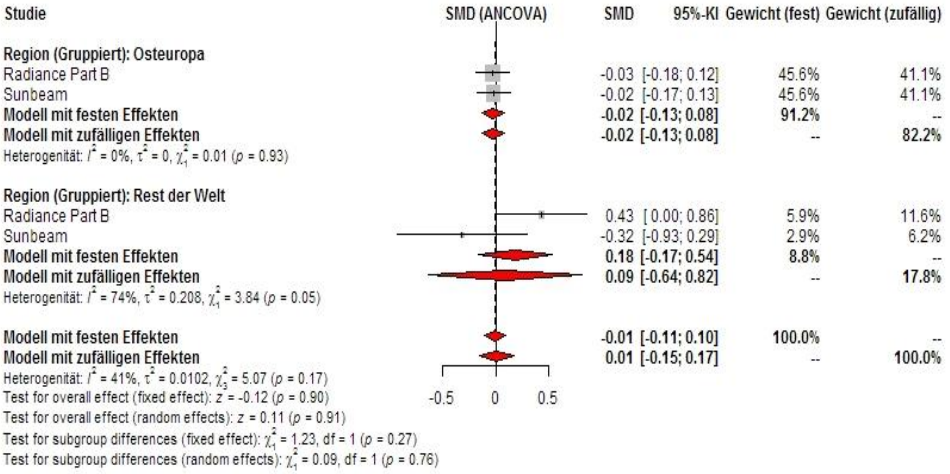

Abbildung 80: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

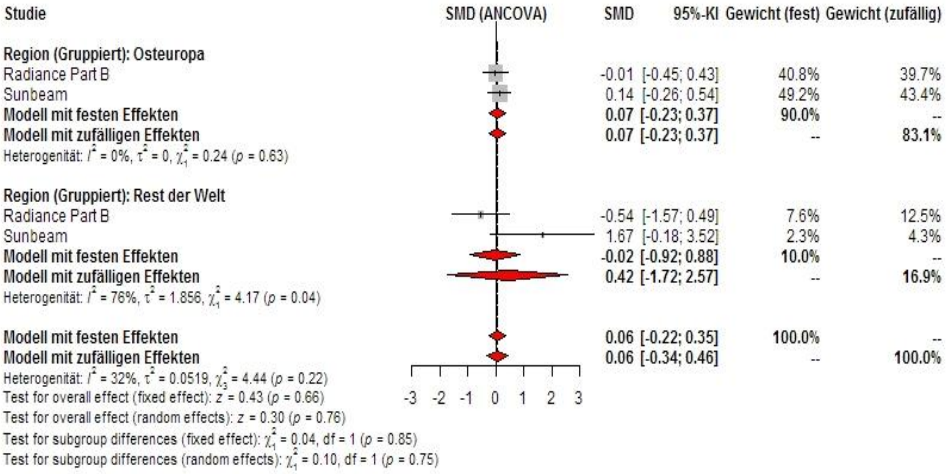

Abbildung 81: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

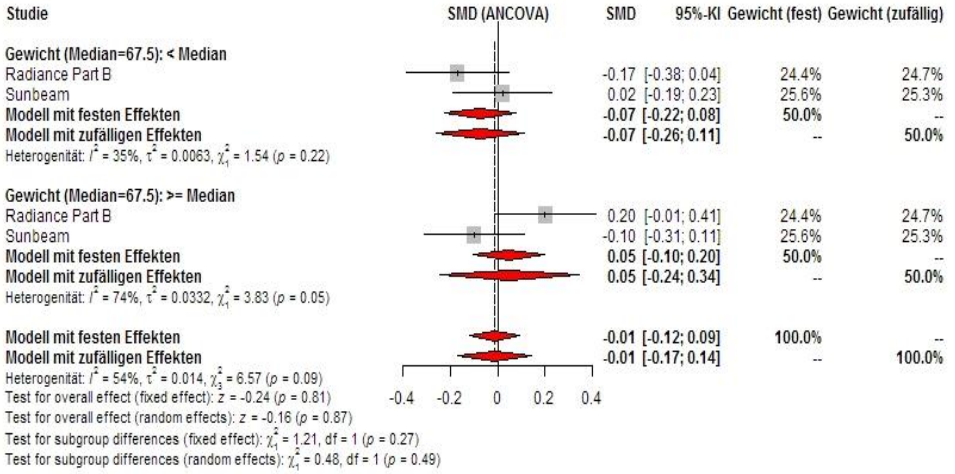

Abbildung 82: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

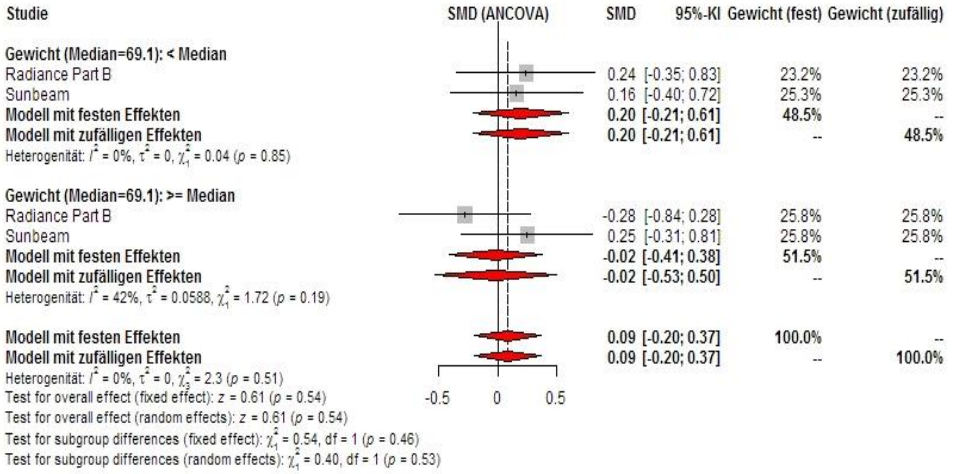

Abbildung 83: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

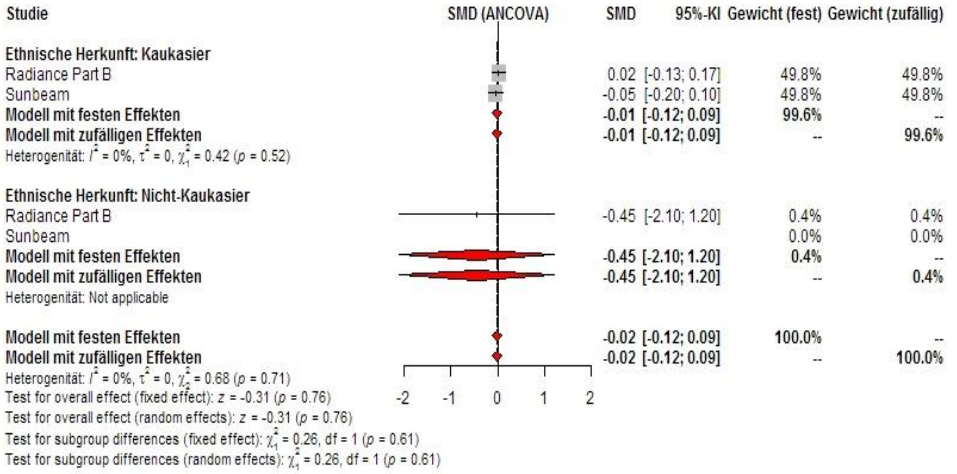

Abbildung 84: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

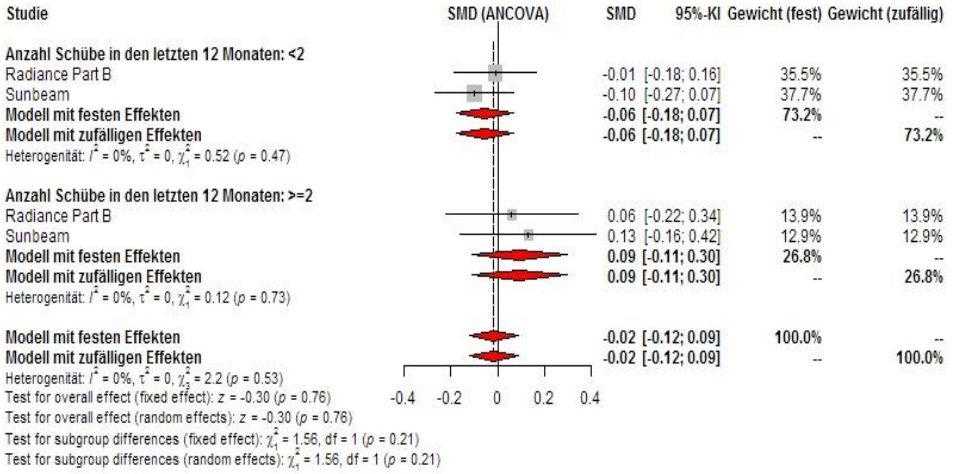

Abbildung 85: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

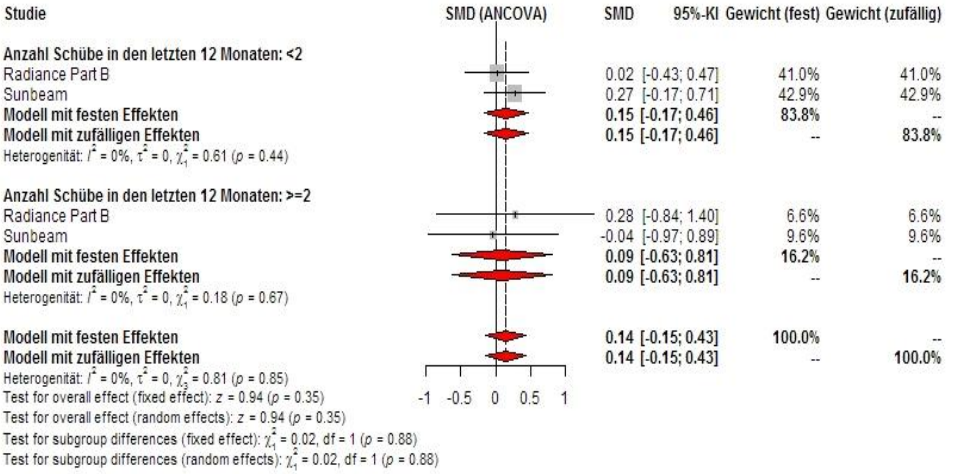

Abbildung 86: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

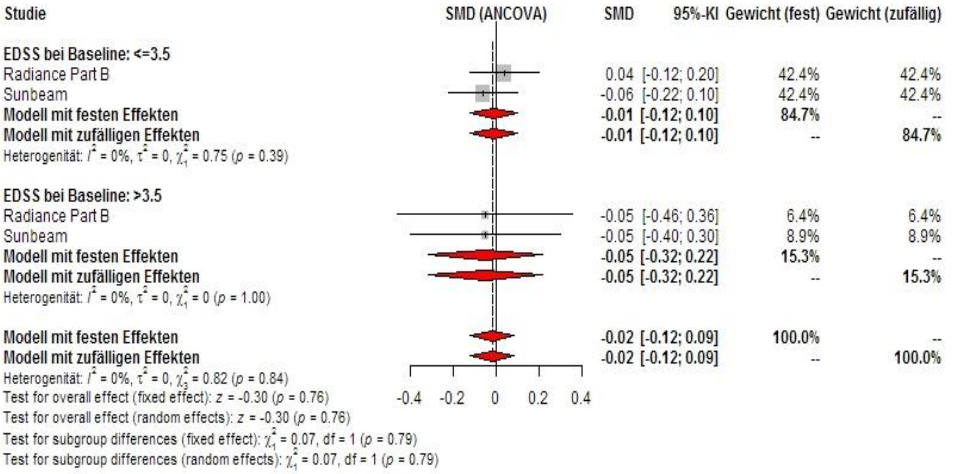

Abbildung 87: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

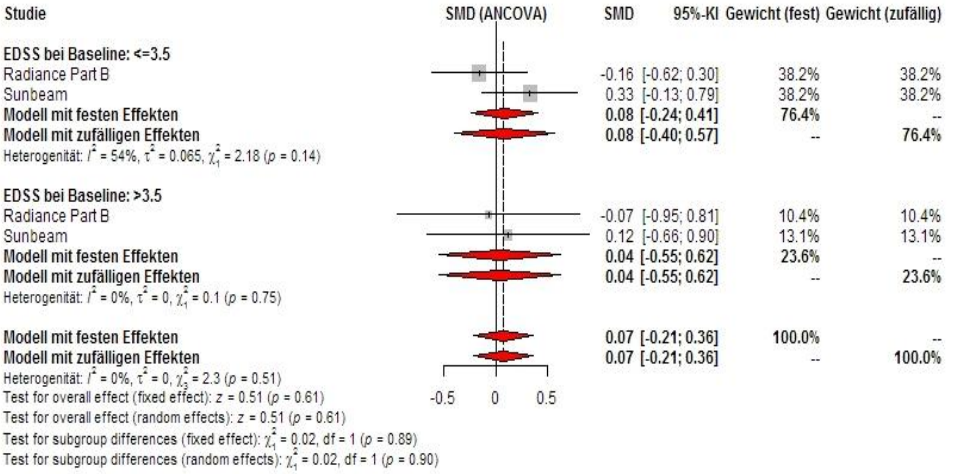

Abbildung 88: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

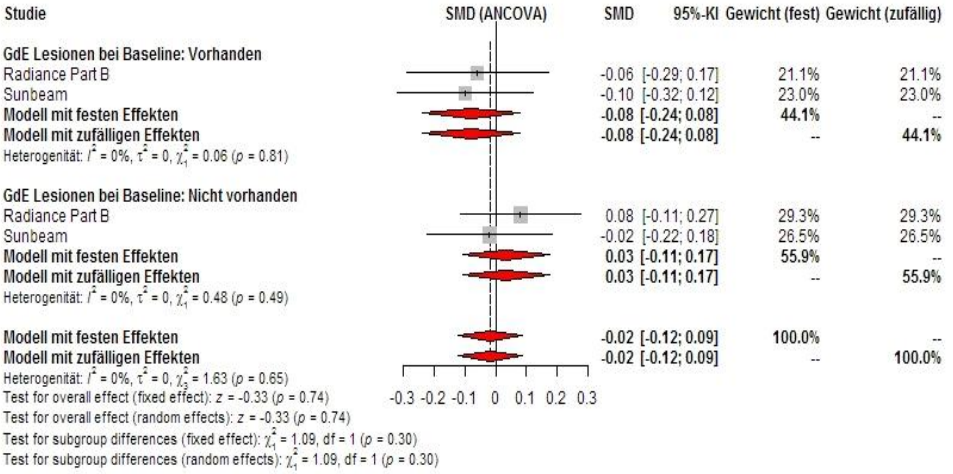

Abbildung 89: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

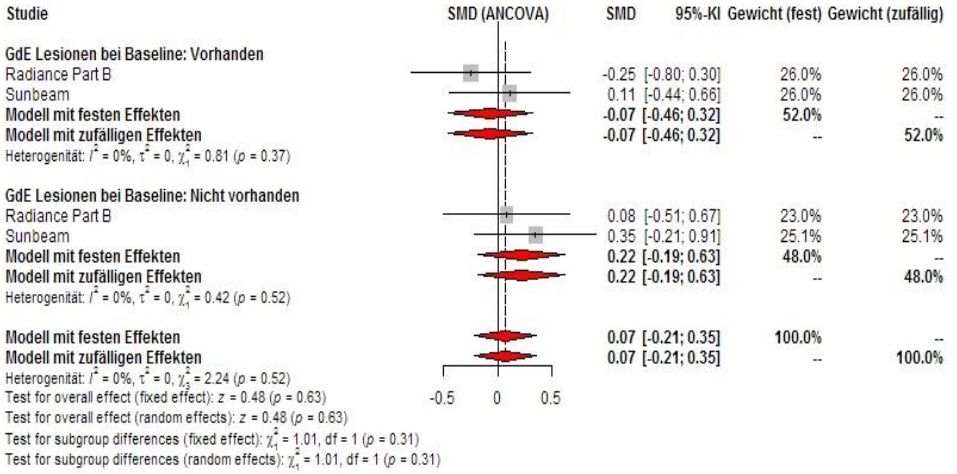

Abbildung 90: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

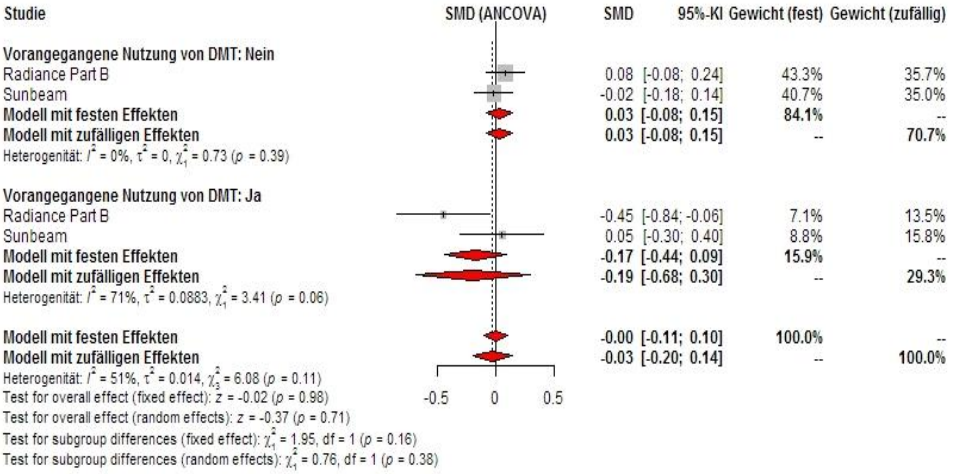

Abbildung 91: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des 9HPT-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.1.3.5 Veränderung des PASAT-3-Scores seit Baseline (ANCOVA)

Tabelle 1: Ergebnisse der ANCOVA-Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des PASAT-3-Score seit Baseline aus der Radiance Part B-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Radiance Part B		**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
Alter; Monat 12										
RRMS 1	<=40	238	49 (10,8)	0,59 (0,37)	242	49,2 (9,6)	0,39 (0,36)	0,2 [-0,81; 1,22] 0,6946	0,04 [-0,14; 0,21]	0,3406
	>40	113	46 (12,3)	-0,01 (0,63)	102	45,8 (11,7)	0,73 (0,66)	-0,74 [-2,54; 1,06] 0,4212	-0,11 [-0,38; 0,16]	
RRMS 2	<=40	31	46,3 (12,7)	2,04 (1,21)	39	40,8 (12,9)	1,2 (1,07)	0,84 [-2,42; 4,1] 0,6087	0,12 [-0,35; 0,59]	0,2677
	>40	15	36 (14,3)	0,24 (3,01)	9	41,1 (14)	4,48 (3,9)	-4,24 [-14,57; 6,1] 0,4033	-0,35 [-1,18; 0,48]	
Geschlecht; Monat 12										
RRMS 1	Männlich	115	46,9 (13,1)	-0,39 (0,62)	106	49,7 (9,3)	0,09 (0,64)	-0,49 [-2,24; 1,27] 0,5870	-0,07 [-0,34; 0,19]	0,5744
	Weiblich	236	48,6 (10,5)	0,77 (0,37)	238	47,5 (10,8)	0,68 (0,37)	0,08 [-0,95; 1,12] 0,8735	0,01 [-0,17; 0,19]	
RRMS 2	Männlich	13	42,2 (14,9)	2,2 (2,25)	13	36,6 (16,6)	2,11 (2,25)	0,09 [-6,55; 6,73] 0,9778	0,01 [-0,76; 0,78]	0,7753
	Weiblich	33	43,2 (13,8)	1,3 (1,44)	35	42,4 (11,2)	1,57 (1,4)	-0,27 [-4,29; 3,75] 0,8943	-0,03 [-0,51; 0,44]	

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Radiance Part B		**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
Region (Gruppiert); Monat 12										
RRMS 1	Osteuropa	309	48,2 (11,4)	0,32 (0,35)	301	48,1 (10,4)	0,47 (0,35)	-0,15 [-1,12; 0,83] 0,7694	-0,02 [-0,18; 0,14]	0,7961
	Rest der Welt	42	46,5 (11,4)	0,86 (0,75)	43	48,6 (10,1)	0,72 (0,74)	0,14 [-1,96; 2,24] 0,8948	0,03 [-0,4; 0,45]	
RRMS 2	Osteuropa	36	44,7 (13,7)	-0,26 (1,31)	42	41,4 (13)	0,75 (1,21)	-1,01 [-4,57; 2,56] 0,5747	-0,13 [-0,57; 0,32]	0,8743
	Rest der Welt	10	36,7 (13,9)	8,18 (2,37)	6	36,8 (12,9)	8,37 (3,06)	-0,19 [-8,54; 8,16] 0,9617	-0,02 [-1,04; 0,99]	
Gewicht (Median=67.5); Monat 12										
RRMS 1	< Median	169	47,6 (11,4)	1,11 (0,44)	177	47,1 (10,9)	0,85 (0,43)	0,26 [-0,97; 1,48] 0,6802	0,04 [-0,17; 0,26]	0,4771
	≥ Median	182	48,4 (11,4)	-0,27 (0,46)	167	49,4 (9,6)	0,11 (0,48)	-0,38 [-1,7; 0,93] 0,5640	-0,06 [-0,27; 0,15]	
Gewicht (Median=69.1); Monat 12										
RRMS 2	< Median	21	42,9 (12,4)	2,27 (1,5)	24	44,5 (11,6)	0,14 (1,4)	2,13 [-2,01; 6,28] 0,3054	0,3 [-0,28; 0,89]	0,2290
	≥ Median	25	43 (15,4)	1,13 (1,89)	24	37,2 (13,4)	3,12 (1,93)	-1,99 [-7,48; 3,5] 0,4692	-0,21 [-0,77; 0,36]	
Ethnische Herkunft; Monat 12										

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Radiance Part B		**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
RRMS 1	Kaukasier	349	48,1 (11,4)	0,4 (0,32)	339	48,2 (10,3)	0,54 (0,33)	-0,15 [-1,05; 0,75] 0,7509	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,7967
	Nicht-Kaukasier	2	35 (1,4)	-0,19 (2,22)	5	46 (16,2)	-2,93 (1,36)	2,74 [-4,72; 10,2] 0,3653	0,72 [-0,96; 2,4]	
Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten; Monat 12										
RRMS 1	<2	255	47,8 (11,8)	0,54 (0,38)	245	47,4 (10,9)	0,64 (0,39)	-0,09 [-1,16; 0,98] 0,8656	-0,02 [-0,19; 0,16]	0,9616
	≥2	96	48,7 (10,4)	0 (0,59)	99	50,2 (8,8)	0,14 (0,58)	-0,14 [-1,78; 1,51] 0,8683	-0,02 [-0,3; 0,26]	
RRMS 2	<2	42	42,4 (14,2)	1,12 (1,29)	35	40,5 (13,5)	1,26 (1,41)	-0,14 [-3,96; 3,68] 0,9412	-0,02 [-0,47; 0,43]	0,3265
	≥2	4	48,3 (11,3)	7,66 (3,75)	13	41,6 (11,7)	2,49 (2,04)	5,18 [-4,08; 14,43] 0,2503	0,65 [-0,49; 1,79]	
EDSS bei Baseline; Monat 12										
RRMS 1	<=3.5	302	49,5 (10,4)	0,28 (0,34)	302	49,2 (9,5)	0,38 (0,34)	-0,09 [-1,04; 0,85] 0,8453	-0,02 [-0,18; 0,14]	0,9791
	>3.5	49	38,8 (13,3)	1,18 (0,96)	42	40,5 (13,1)	1,22 (1,03)	-0,04 [-2,83; 2,76] 0,9795	-0,01 [-0,42; 0,41]	
RRMS 2	<=3.5	36	45,4 (12,6)	1,14 (1,33)	38	42,6 (12,1)	2,13 (1,29)	-0,98 [-4,69; 2,72] 0,5983	-0,12 [-0,58; 0,33]	0,2719

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Radiance Part B		**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
	>3.5	10	34,1 (15,8)	3,41 (2,91)	10	34 (14,4)	-0,21 (2,91)	3,63 [-5,06; 12,32] 0,3907	0,38 [-0,51; 1,26]	
GdE Lesionen bei Baseline; Monat 12										
RRMS 1	Vorhanden	141	48 (11,5)	-0,06 (0,54)	147	48,2 (10,5)	0,59 (0,53)	-0,65 [-2,13; 0,83] 0,3872	-0,1 [-0,33; 0,13]	0,3185
	Nicht vorhanden	210	48,1 (11,4)	0,7 (0,4)	197	48,2 (10,3)	0,43 (0,41)	0,27 [-0,85; 1,39] 0,6333	0,05 [-0,15; 0,24]	
RRMS 2	Vorhanden	24	41,5 (16,3)	3,48 (1,55)	26	41,6 (10,7)	2,32 (1,49)	1,16 [-3,17; 5,48] 0,5930	0,15 [-0,41; 0,71]	0,4679
	Nicht vorhanden	22	44,5 (11,1)	-0,68 (1,85)	22	39,9 (15,4)	1,14 (1,85)	-1,82 [-7,14; 3,5] 0,4934	-0,2 [-0,8; 0,39]	
Vorangegangene Nutzung von DMT; Monat 12										
RRMS 1	Nein	295	47,9 (11,6)	0,58 (0,35)	297	48,1 (10,5)	0,6 (0,35)	-0,02 [-0,98; 0,94] 0,9679	0 [-0,16; 0,16]	0,7378
	Ja	56	48,4 (10,2)	-0,6 (0,83)	47	48,9 (9,6)	-0,16 (0,91)	-0,45 [-2,89; 2] 0,7186	-0,07 [-0,46; 0,32]	

1) p-Werte der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NA: nicht berechenbar; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g

1.1.3.6 Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline (ANCOVA)

Tabelle 2: Ergebnisse der ANCOVA-Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des SDMT-Scores seit Baseline aus der Sunbeam-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Sunbeam		**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
Alter; Monat 12										
RRMS 1	<=40	265	50,8 (13,6)	1,2 (0,47)	236	49,9 (12,7)	-0,34 (0,5)	1,53 [0,19; 2,88] 0,0256	0,2 [0,02; 0,38]	0,9312
	>40	99	41,1 (11,9)	0,36 (0,74)	106	43,6 (13,9)	-1,31 (0,72)	1,67 [-0,37; 3,7] 0,1079	0,22 [-0,05; 0,5]	
RRMS 2	<=40	29	48,6 (13,6)	1,62 (1,25)	34	44,9 (12,3)	0,41 (1,15)	1,21 [-2,21; 4,62] 0,4832	0,18 [-0,32; 0,67]	0,5512
	>40	14	38,7 (14,7)	0,08 (1,82)	24	41,3 (16,7)	0,58 (1,39)	-0,49 [-5,14; 4,15] 0,8302	-0,07 [-0,73; 0,59]	
Geschlecht; Monat 12										
RRMS 1	Männlich	133	44,8 (14,8)	1,4 (0,72)	113	46,2 (13,6)	0,18 (0,78)	1,22 [-0,87; 3,31] 0,2512	0,15 [-0,1; 0,4]	0,6480
	Weiblich	231	50,1 (12,8)	0,73 (0,48)	229	48,8 (13,2)	-1,06 (0,48)	1,79 [0,46; 3,12] 0,0084	0,25 [0,06; 0,43]	
RRMS 2	Männlich	17	49,1 (16,1)	-1,21 (1,76)	19	47,2 (15,8)	-0,07 (1,66)	-1,14 [-6,07; 3,79] 0,6412	-0,15 [-0,81; 0,5]	0,2736
	Weiblich	26	43 (13,2)	2,61 (1,26)	39	41,6 (13,2)	0,77 (1,02)	1,83 [-1,41; 5,08] 0,2623	0,28 [-0,22; 0,78]	

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Sunbeam		**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
Region (Gruppiert); Monat 12										
RRMS 1	Osteuropa	339	47,6 (14)	0,89 (0,42)	325	47,6 (13,3)	-0,68 (0,43)	1,57 [0,4; 2,74] 0,0086	0,2 [0,05; 0,36]	0,8122
	Rest der Welt	25	55,1 (8,8)	2 (1,26)	17	53,8 (13,8)	-0,05 (1,53)	2,05 [-1,95; 6,06] 0,3063	0,32 [-0,3; 0,94]	
RRMS 2	Osteuropa	40	45,5 (14,6)	0,7 (1,03)	55	43,5 (14,4)	0,47 (0,87)	0,23 [-2,45; 2,91] 0,8655	0,04 [-0,37; 0,44]	0,2147
	Rest der Welt	3	44 (17,1)	6,85 (6,1)	3	40,7 (14)	0,49 (6,1)	6,36 [-21,22; 33,94] 0,5163	0,48 [-1,14; 2,1]	
Gewicht (Median=67.5); Monat 12										
RRMS 1	< Median	172	50,2 (13,1)	0,13 (0,55)	177	50,4 (13,4)	-1,55 (0,54)	1,69 [0,18; 3,2] 0,0281	0,24 [0,03; 0,45]	0,8597
	≥ Median	192	46,3 (14,2)	1,77 (0,58)	165	45,3 (12,8)	0,28 (0,62)	1,49 [-0,19; 3,16] 0,0814	0,19 [-0,02; 0,39]	
Gewicht (Median=69.1); Monat 12										
RRMS 2	< Median	20	43 (12)	2,97 (1,5)	31	42,8 (13,2)	1,05 (1,21)	1,92 [-1,96; 5,8] 0,3244	0,28 [-0,28; 0,85]	0,4097
	≥ Median	23	47,5 (16,4)	-0,54 (1,39)	27	44,1 (15,6)	-0,13 (1,28)	-0,4 [-4,22; 3,42] 0,8323	-0,06 [-0,62; 0,5]	
Ethnische Herkunft; Monat 12										

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Sunbeam		**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
RRMS 1	Kaukasier	363	48,1 (13,8)	0,96 (0,4)	341	47,9 (13,4)	-0,65 (0,41)	1,61 [0,48; 2,73] 0,0052	0,21 [0,06; 0,36]	0,2907
	Nicht-Kaukasier	1	55 (NA)	10 (0)	1	55 (NA)	-3 (0)	13 [NA; NA] NA	NA	
Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten; Monat 12										
RRMS 1	<2	272	48 (13,5)	1,42 (0,45)	254	46,9 (13,4)	-0,74 (0,47)	2,16 [0,88; 3,45] 0,0010	0,29 [0,12; 0,46]	0,1290
	≥2	92	48,6 (14,6)	-0,24 (0,83)	88	51 (12,9)	-0,47 (0,85)	0,23 [-2,11; 2,58] 0,8450	0,03 [-0,26; 0,32]	
RRMS 2	<2	35	46,7 (14,2)	1,8 (1,16)	48	42,3 (14)	0,48 (0,99)	1,33 [-1,72; 4,38] 0,3895	0,19 [-0,25; 0,63]	0,5160
	≥2	8	39,9 (15,7)	-0,27 (1,96)	10	48,8 (14,9)	-0,78 (1,75)	0,51 [-5,21; 6,23] 0,8520	0,09 [-0,84; 1,02]	
EDSS bei Baseline; Monat 12										
RRMS 1	<=3.5	298	50,3 (12,9)	1,37 (0,44)	284	50,2 (12,3)	-0,57 (0,45)	1,94 [0,69; 3,19] 0,0023	0,25 [0,09; 0,42]	0,3370
	>3.5	66	38,4 (13,6)	-0,73 (0,83)	58	36,9 (12,8)	-1,16 (0,88)	0,43 [-1,96; 2,82] 0,7228	0,06 [-0,29; 0,42]	
RRMS 2	<=3.5	31	49,1 (13,1)	1,29 (1,3)	45	45 (13,9)	0,44 (1,08)	0,85 [-2,54; 4,24] 0,6193	0,12 [-0,34; 0,57]	0,7902

		Ozanimod 1 mg			IFN beta-1a			Ozanimod 1 mg vs. IFN beta-1a		
Studie: Sunbeam		**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert1**	**SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert1**
	>3.5	12	35,8 (14,3)	1,56 (1,15)	13	37,8 (14,5)	-0,21 (1,1)	1,77 [-1,52; 5,07] 0,2766	0,43 [-0,36; 1,23]	
GdE Lesionen bei Baseline; Monat 12										
RRMS 1	Vorhanden	174	47,8 (13,7)	0,8 (0,54)	156	46,4 (13,9)	-0,41 (0,58)	1,21 [-0,35; 2,77] 0,1272	0,17 [-0,05; 0,38]	0,6027
	Nicht vorhanden	190	48,5 (13,9)	1,08 (0,57)	186	49,2 (12,8)	-0,79 (0,58)	1,87 [0,27; 3,46] 0,0217	0,24 [0,03; 0,44]	
RRMS 2	Vorhanden	21	40,1 (13,7)	2,29 (1,29)	30	40,7 (14)	0,89 (1,08)	1,4 [-1,97; 4,78] 0,4081	0,23 [-0,33; 0,79]	0,6164
	Nicht vorhanden	22	50,5 (13,7)	0,16 (1,6)	28	46,3 (14,2)	-0,09 (1,42)	0,24 [-4,09; 4,58] 0,9103	0,03 [-0,53; 0,59]	
Vorangegangene Nutzung von DMT; Monat 12										
RRMS 1	Nein	301	48,2 (13,8)	1,01 (0,42)	283	48,8 (12,3)	-0,4 (0,43)	1,41 [0,23; 2,6] 0,0198	0,19 [0,03; 0,36]	0,3308
	Ja	63	48 (13,9)	1,25 (1,07)	59	43,6 (16,8)	-2,32 (1,1)	3,57 [0,52; 6,63] 0,0223	0,42 [0,06; 0,78]	

1) p-Werte der ANCOVA

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NA: nicht berechenbar; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedge's g

1.1.3.7 Veränderung des LCLA-Scores (Kontrast 100%) seit Baseline (ANCOVA)

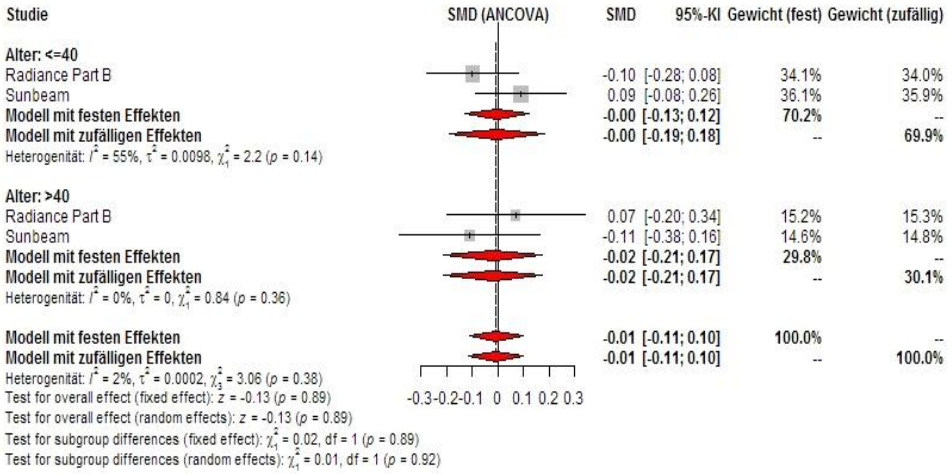

Abbildung 92: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

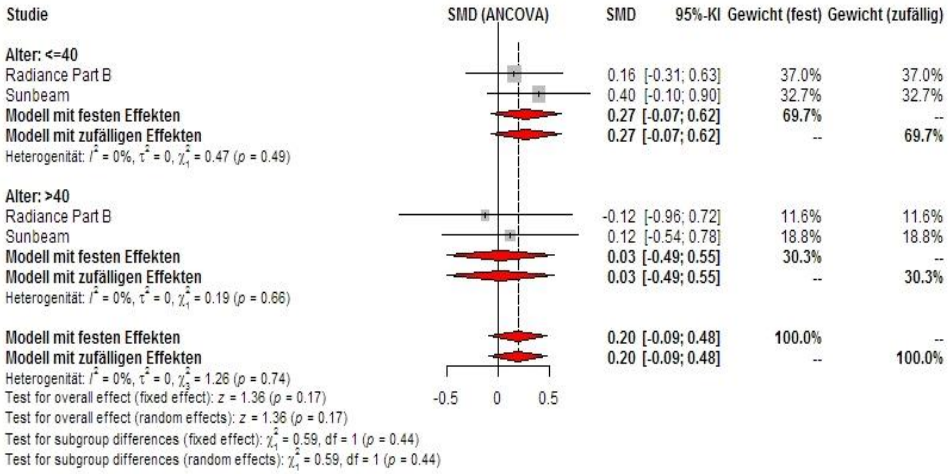

Abbildung 93: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

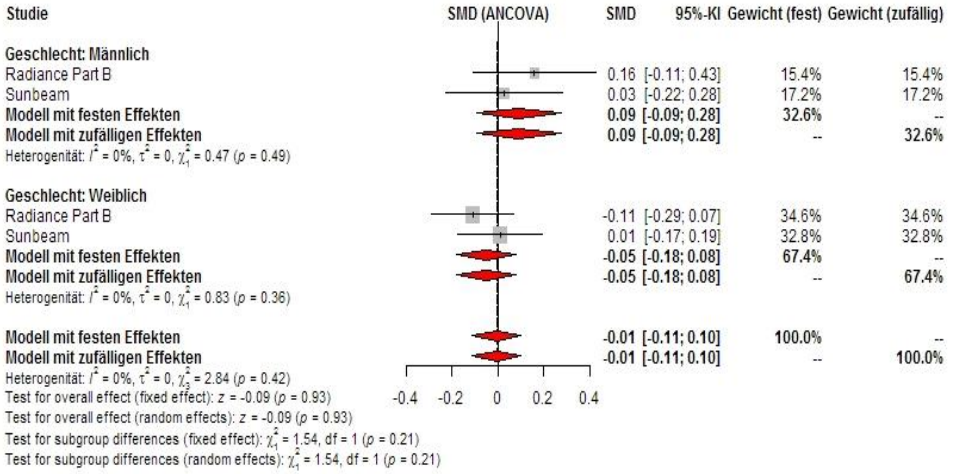

Abbildung 94: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

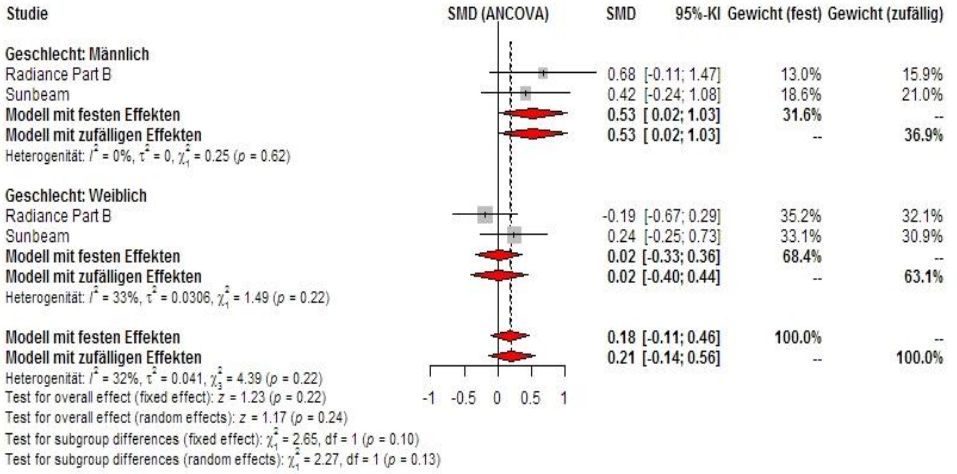

Abbildung 95: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

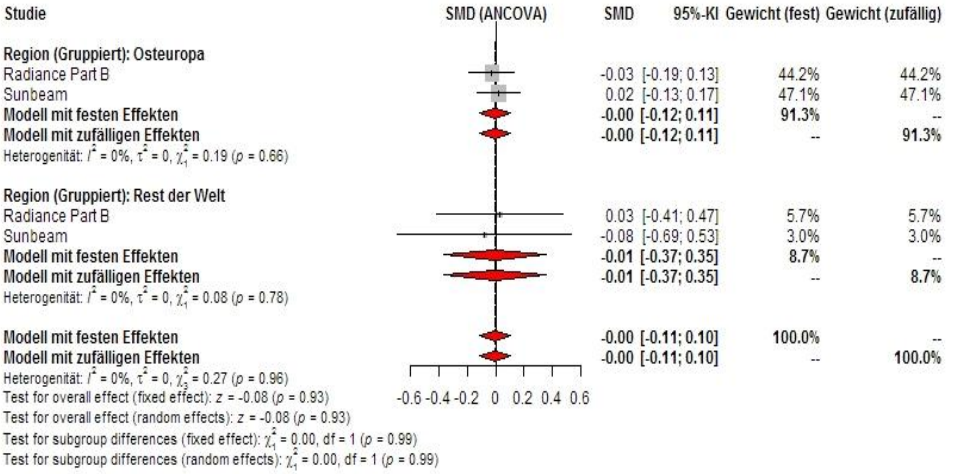

Abbildung 96: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

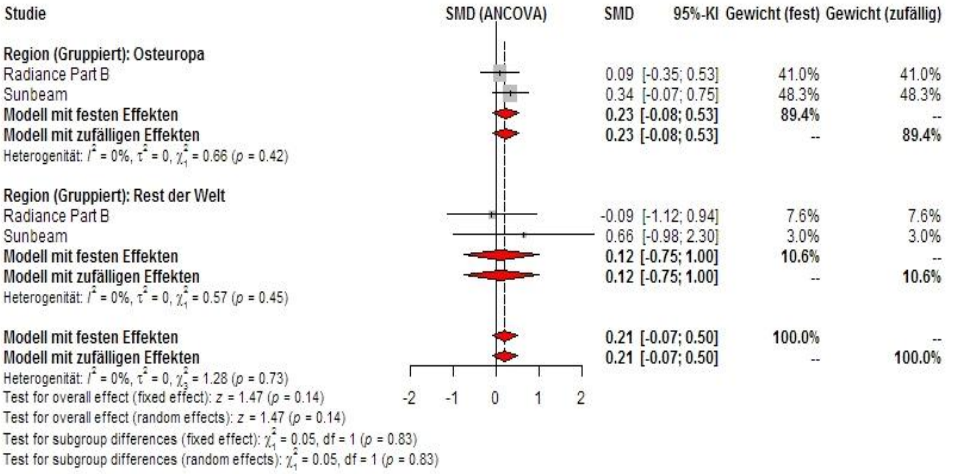

Abbildung 97: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

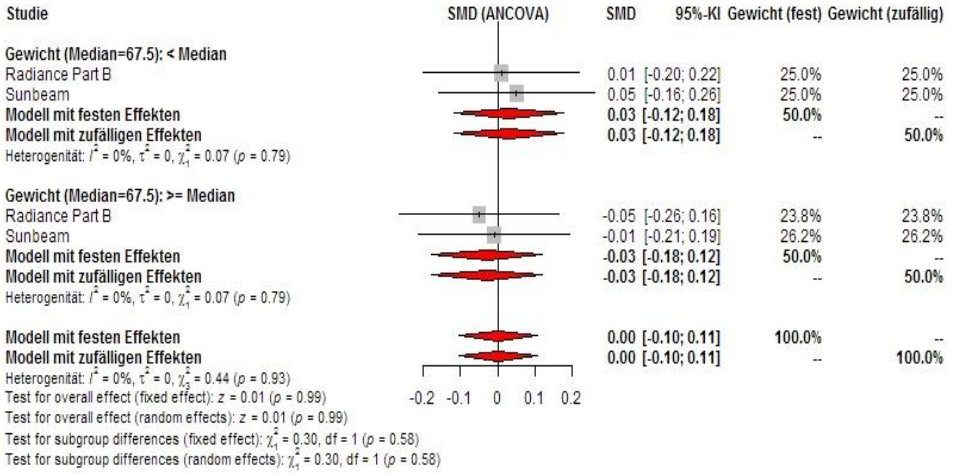

Abbildung 98: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

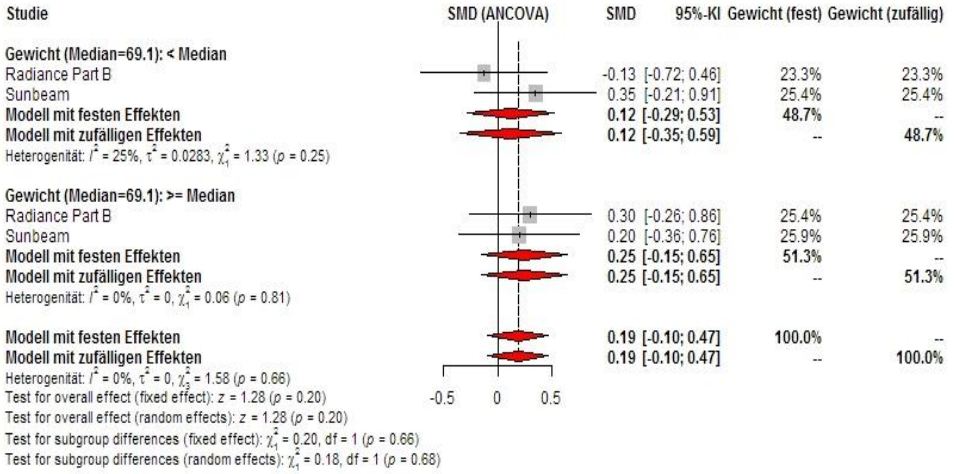

Abbildung 99: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

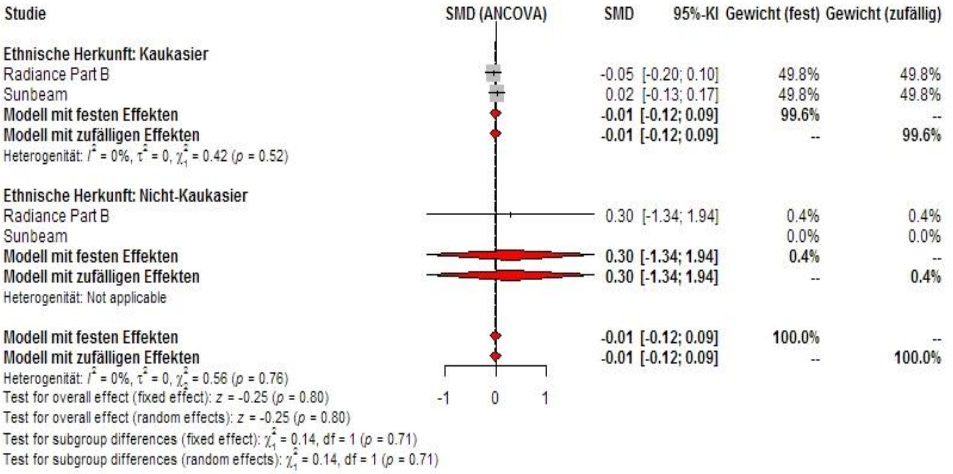

Abbildung 100: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

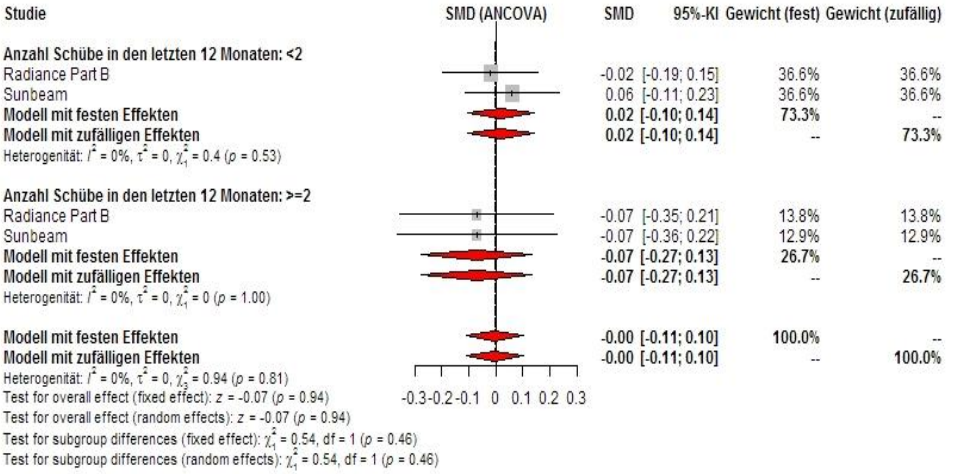

Abbildung 101: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

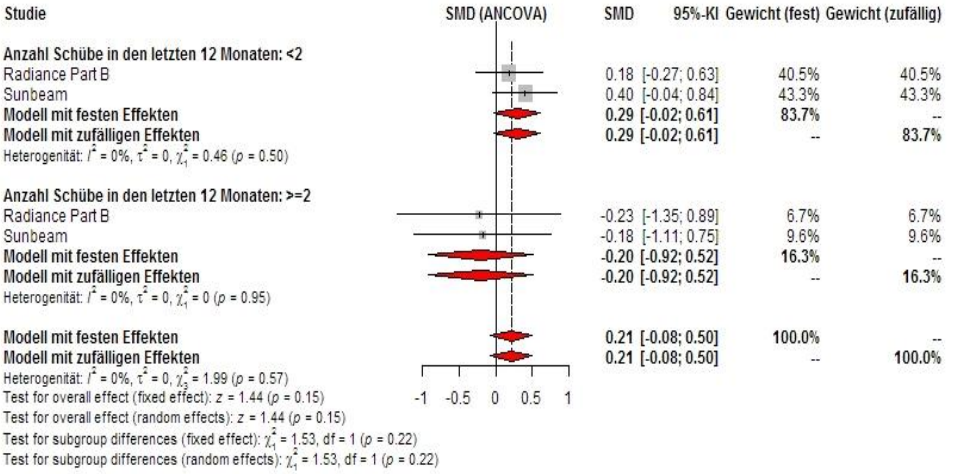

Abbildung 102: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

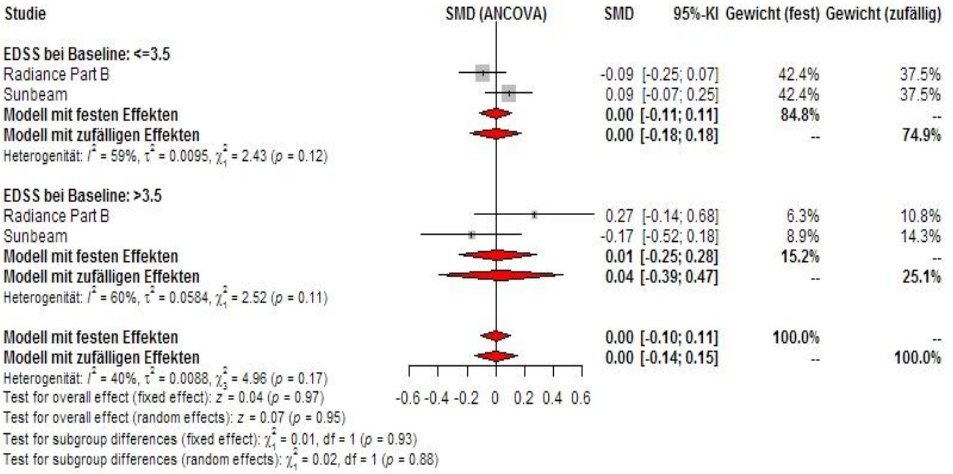

Abbildung 103: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

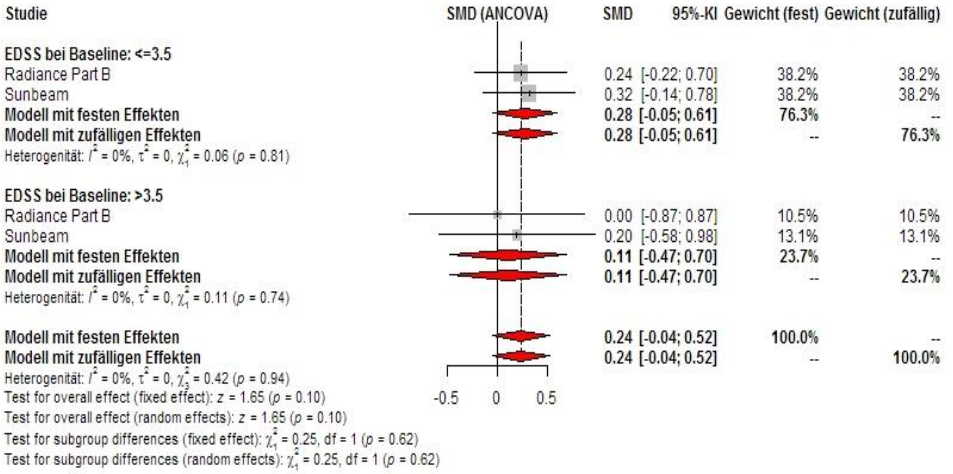

Abbildung 104: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

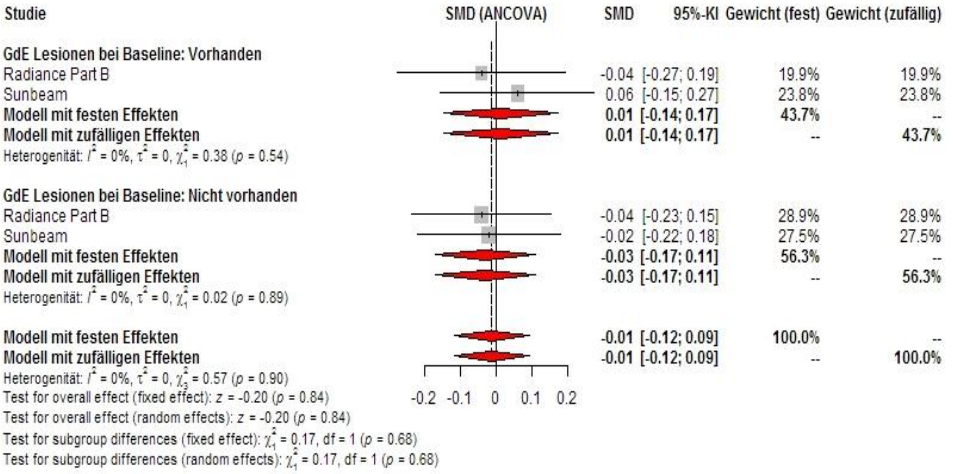

Abbildung 105: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

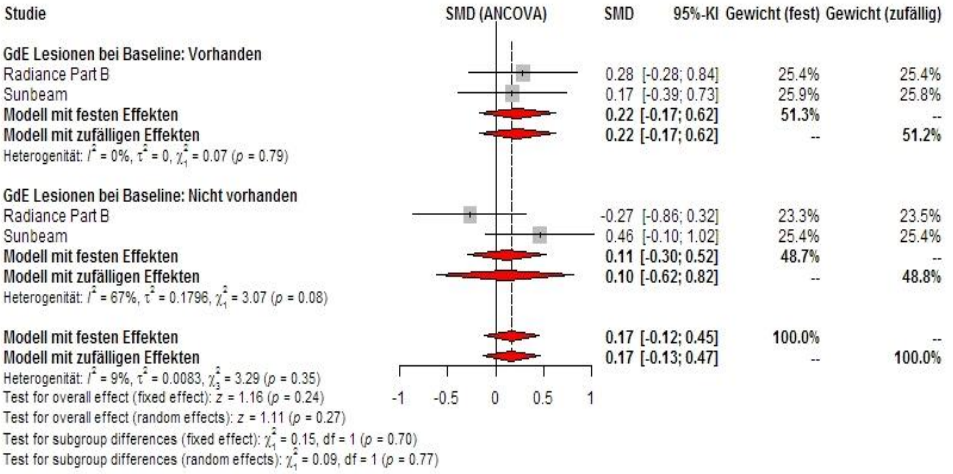

Abbildung 106: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

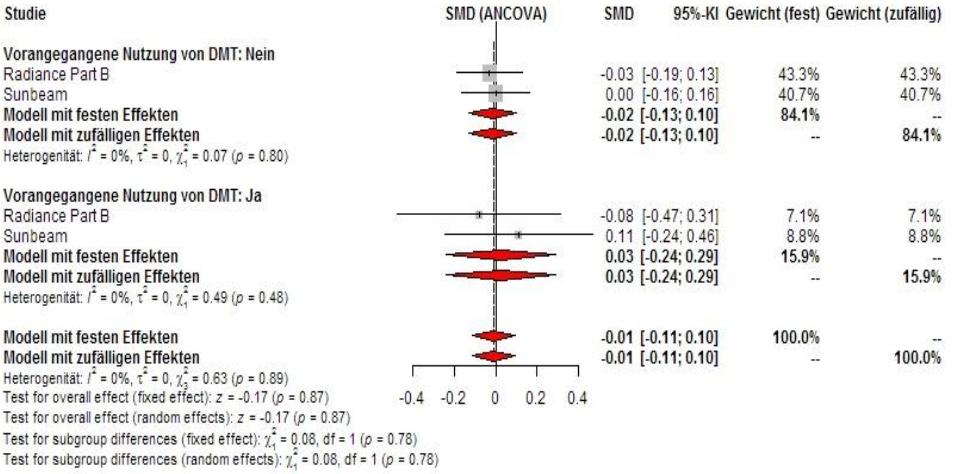

Abbildung 107: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des LCLA 100%-Scores im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.2 Lebensqualität

1.2.1 Krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand MSQoL-54

1.2.1.1 Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS seit Baseline (ANCOVA)

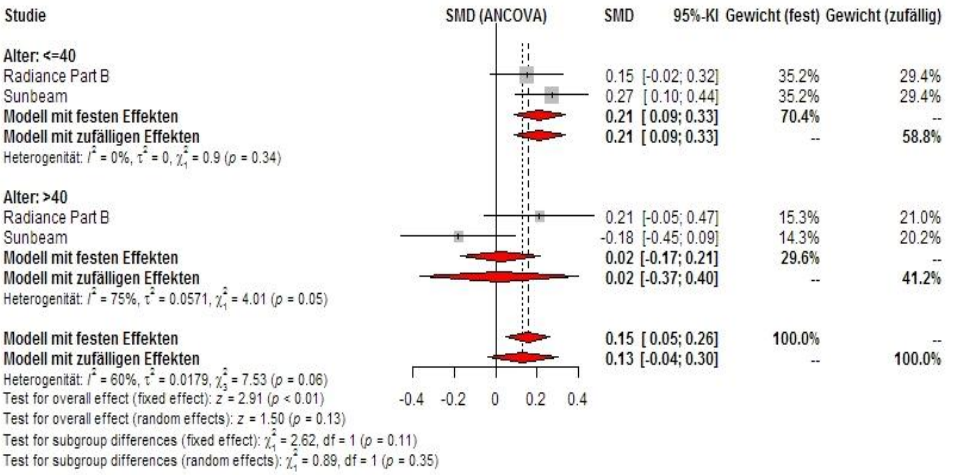

Abbildung 108: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

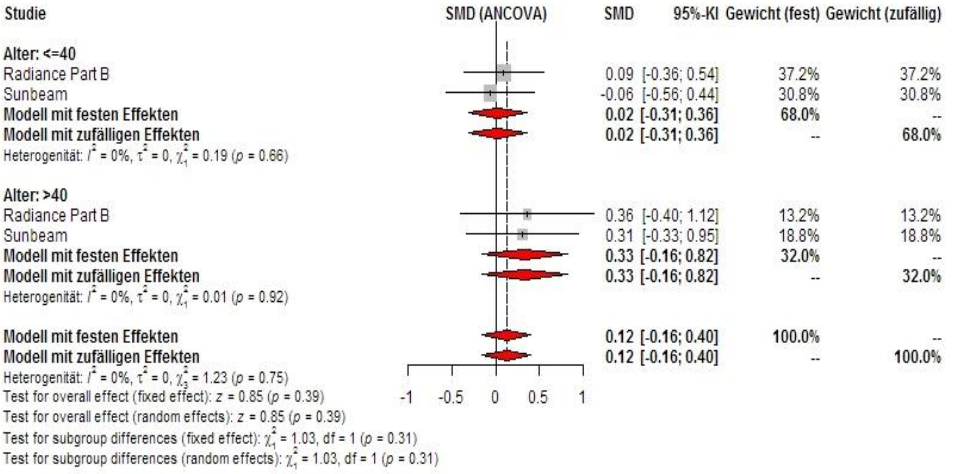

Abbildung 109: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

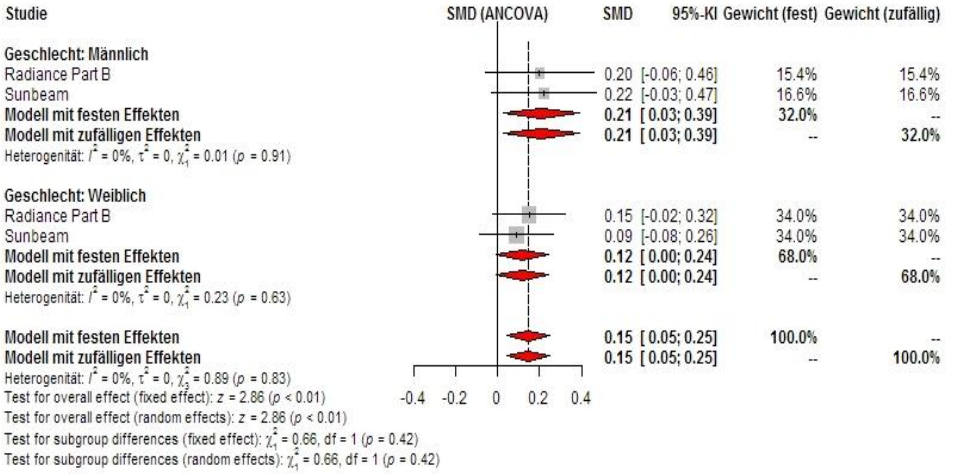

Abbildung 110: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

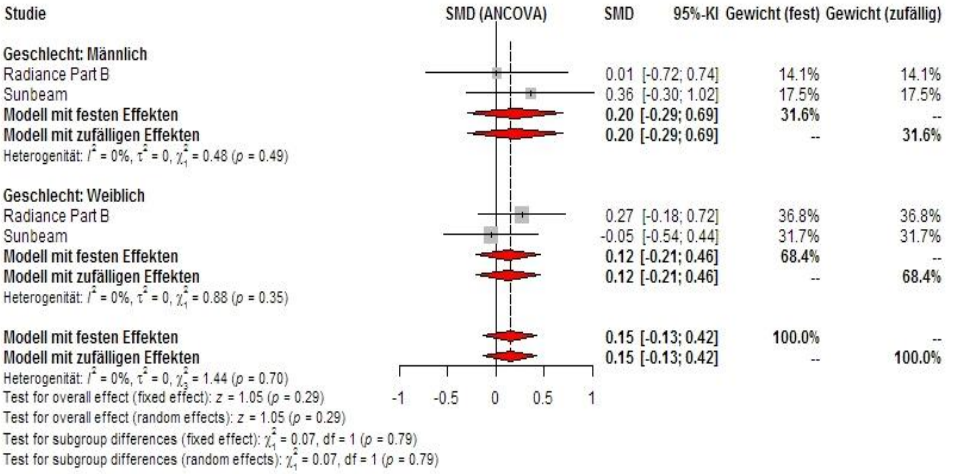

Abbildung 111: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

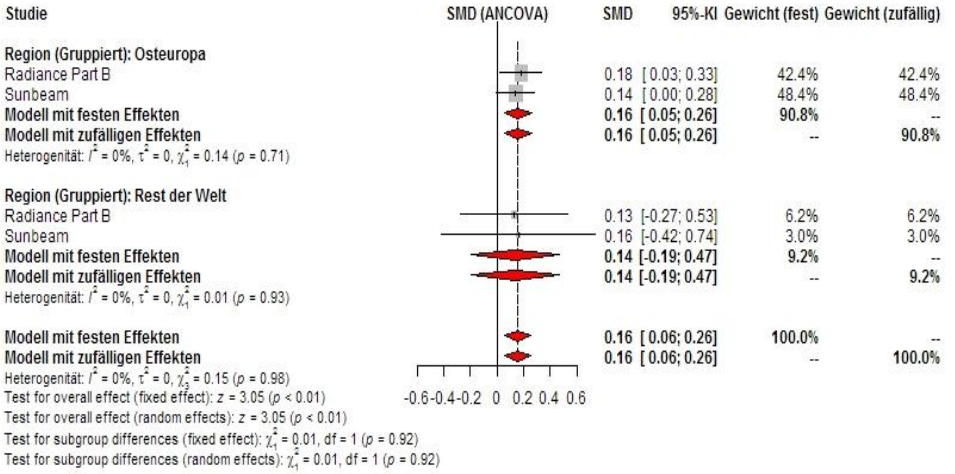

Abbildung 112: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

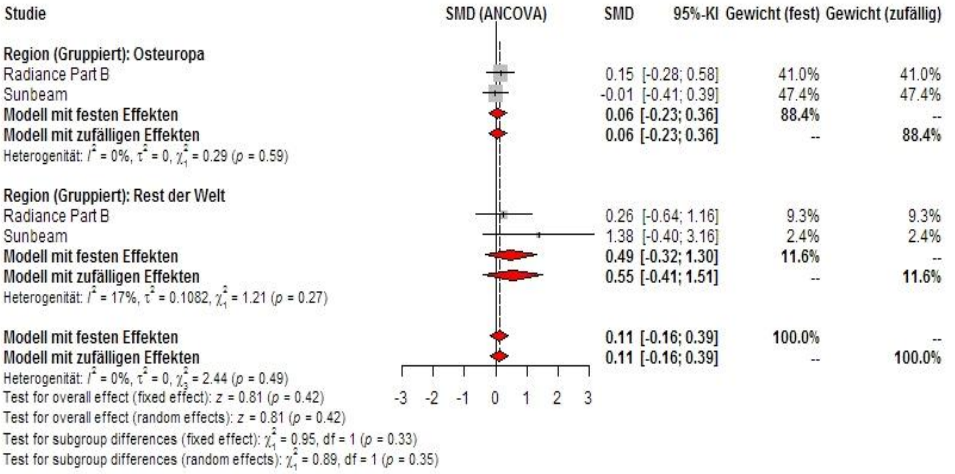

Abbildung 113: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

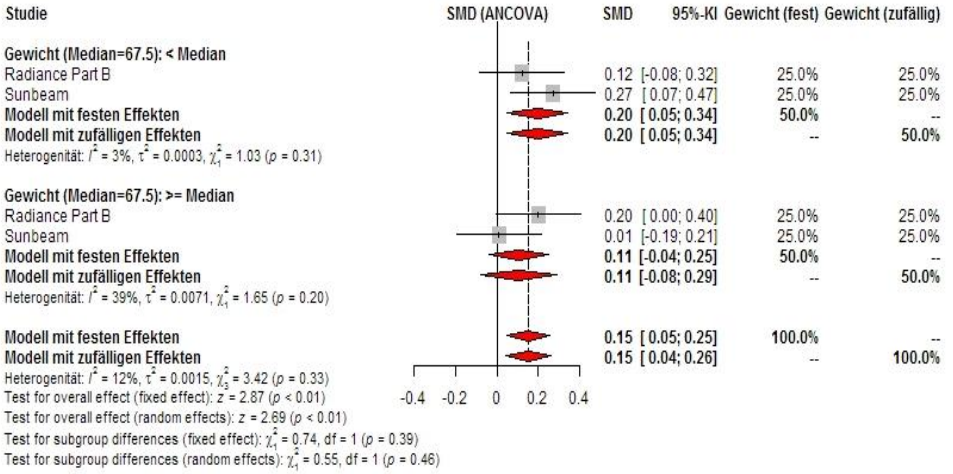

Abbildung 114: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

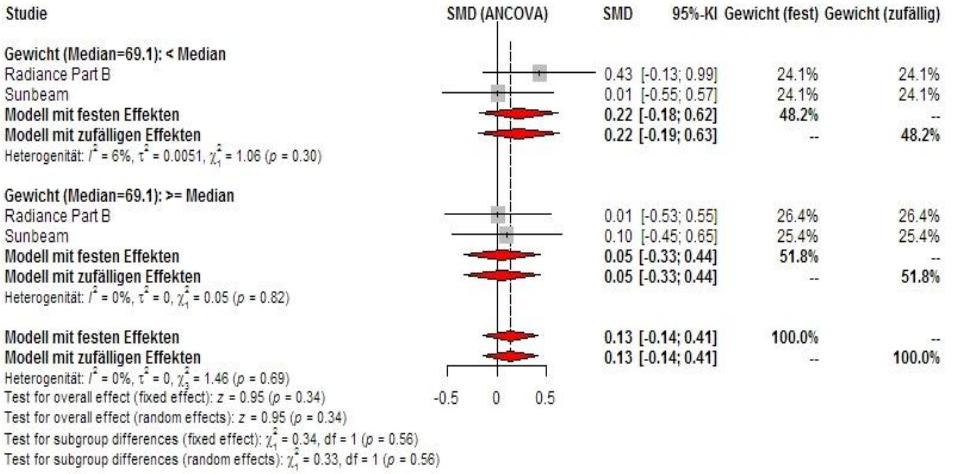

Abbildung 115: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

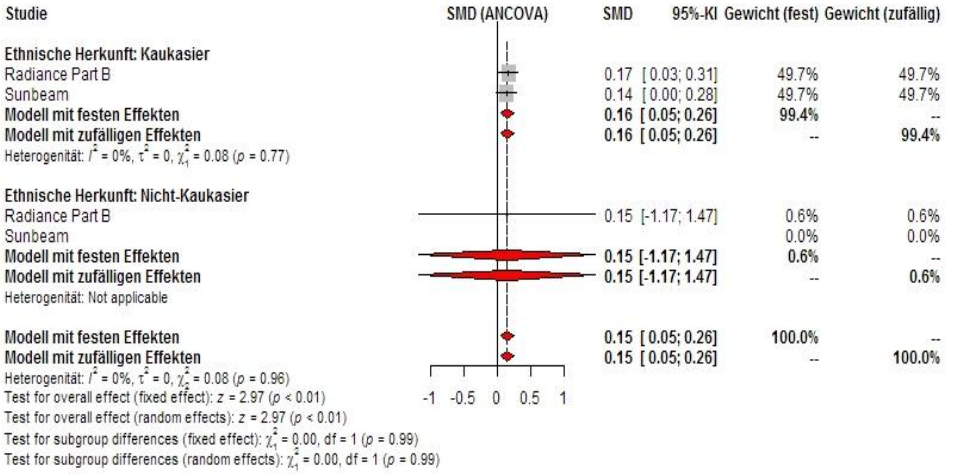

Abbildung 116: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

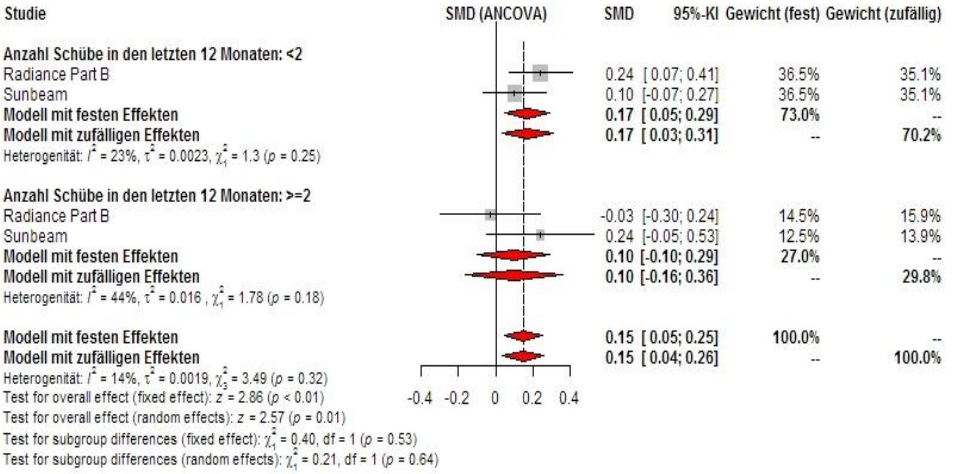

Abbildung 117: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

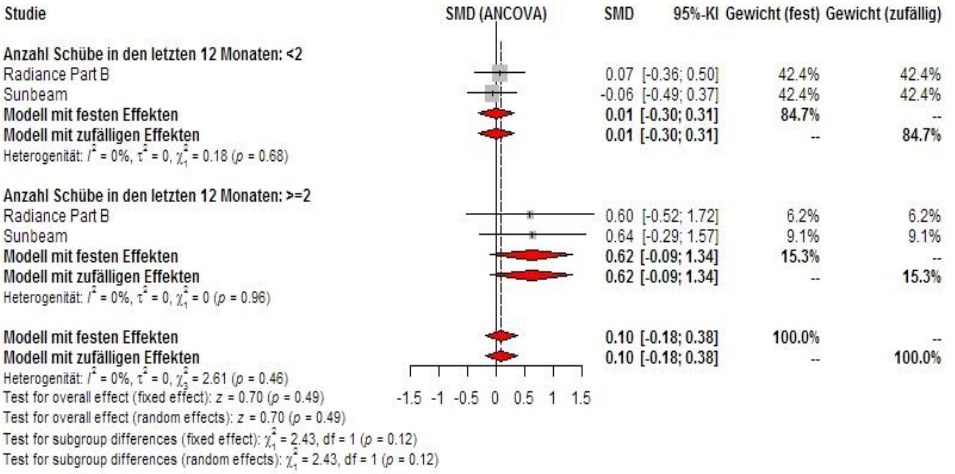

Abbildung 118: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

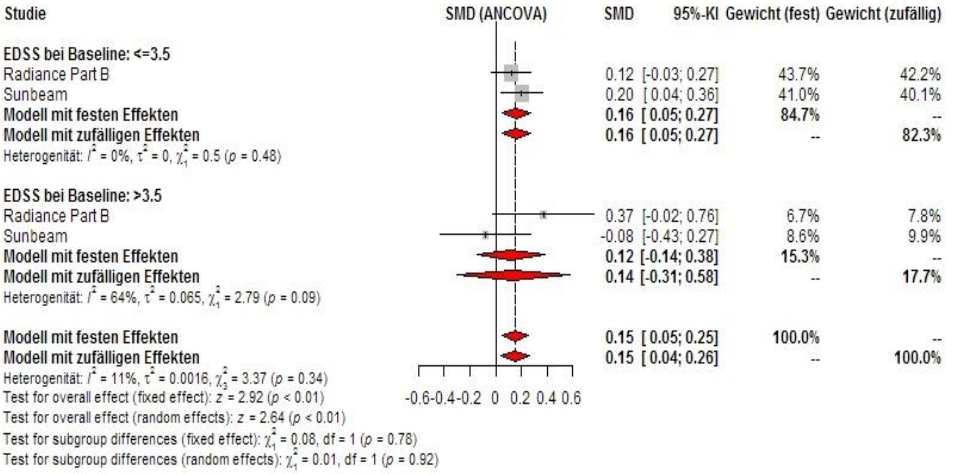

Abbildung 119: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

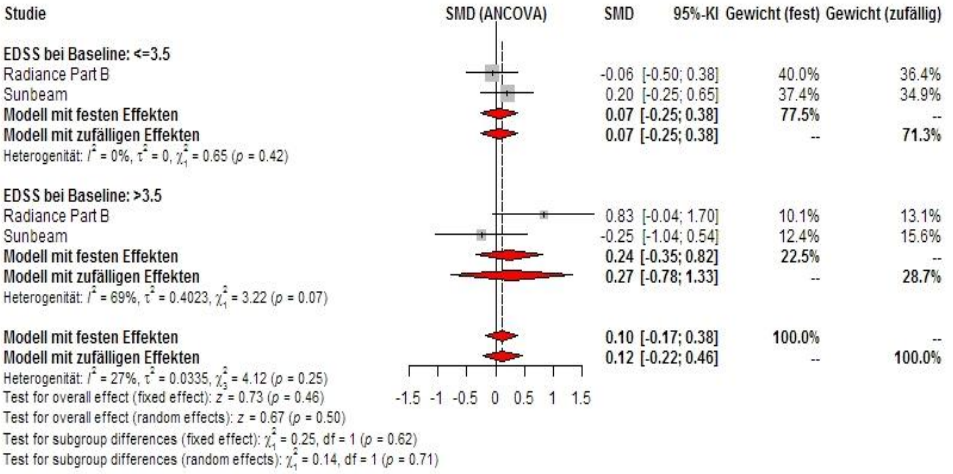

Abbildung 120: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

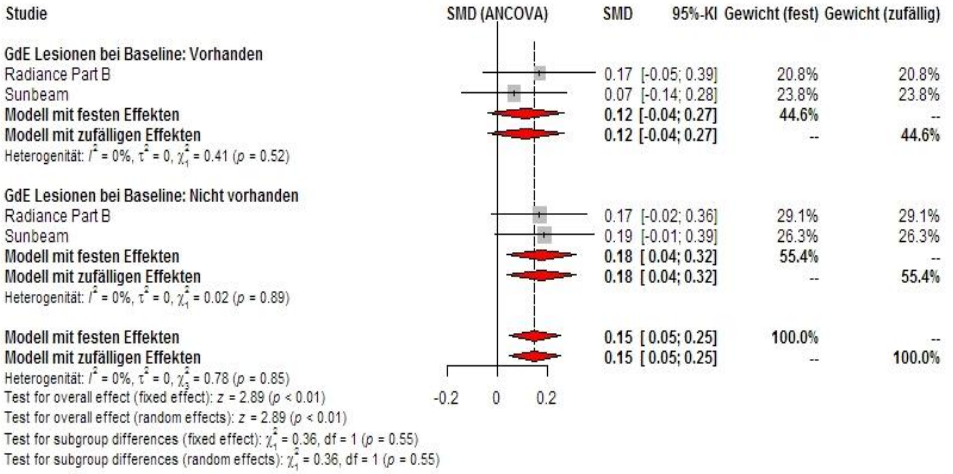

Abbildung 121: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

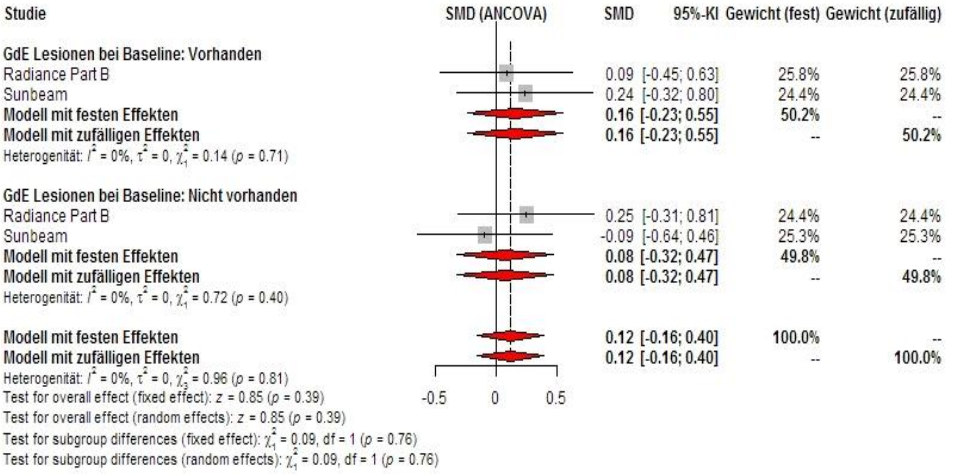

Abbildung 122: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

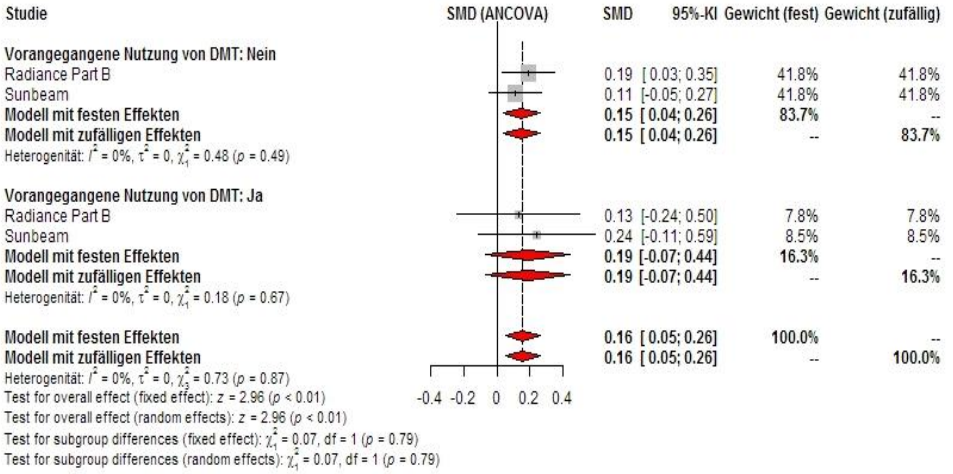

Abbildung 123: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores PHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.2.1.2 Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS seit Baseline (ANCOVA)

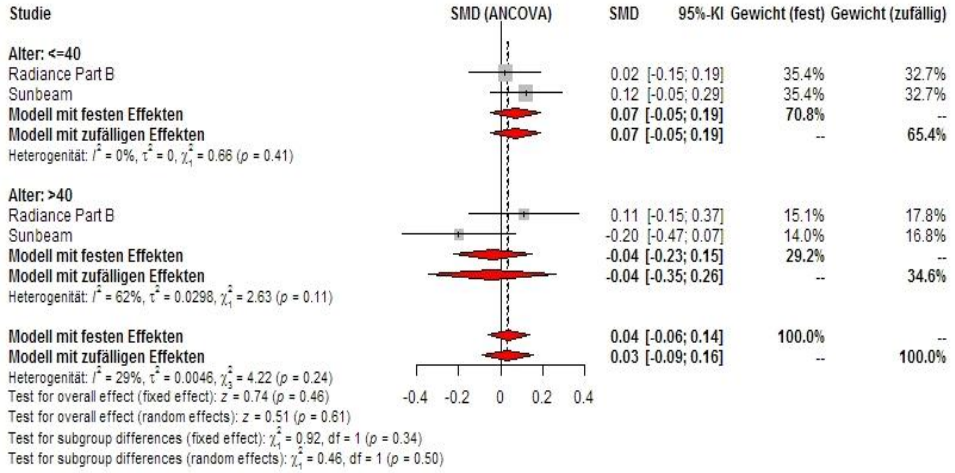

Abbildung 124: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

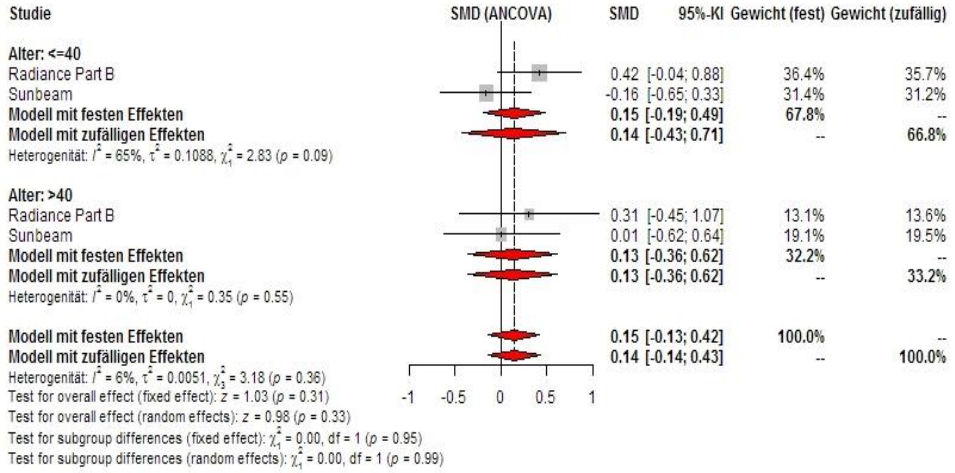

Abbildung 125: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

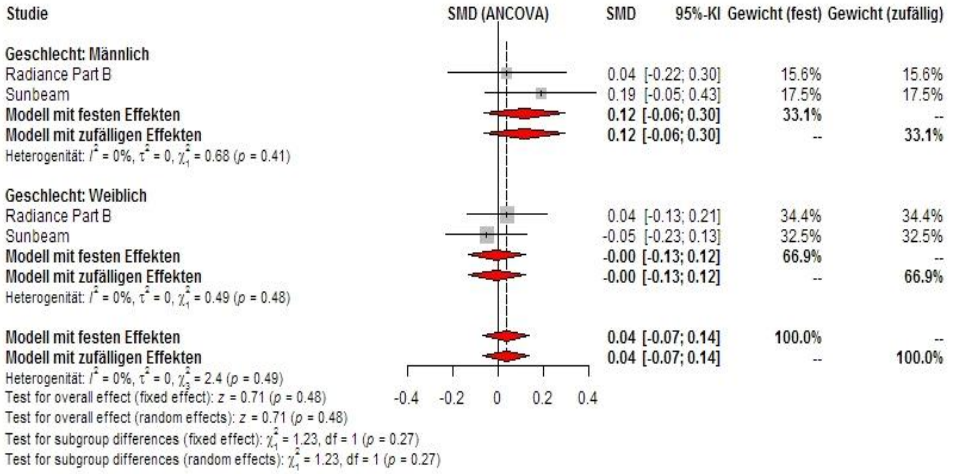

Abbildung 126: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

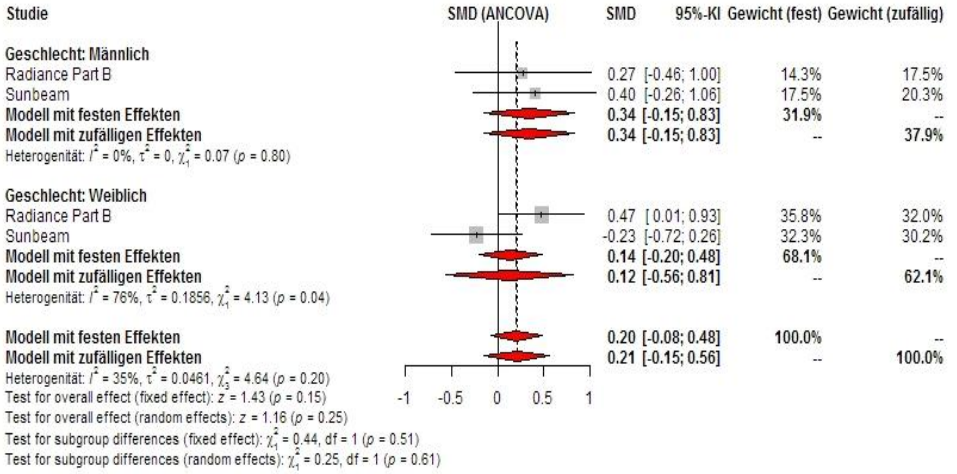

Abbildung 127: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

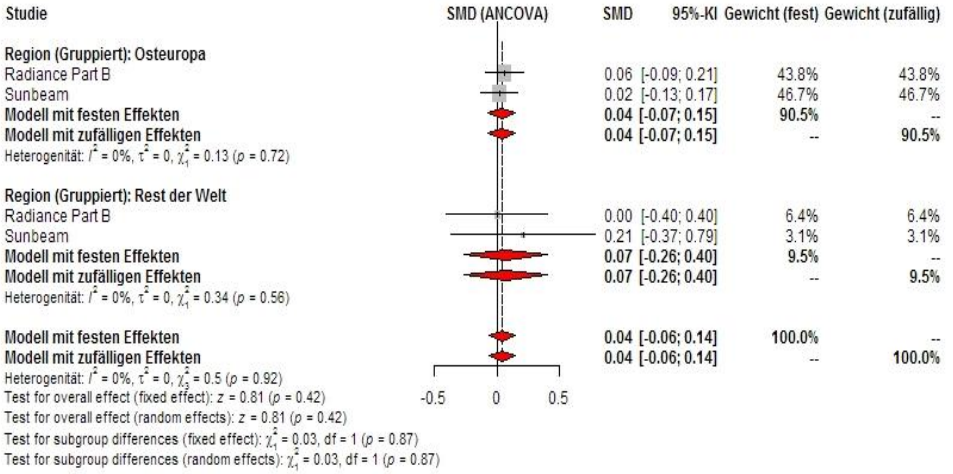

Abbildung 128: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

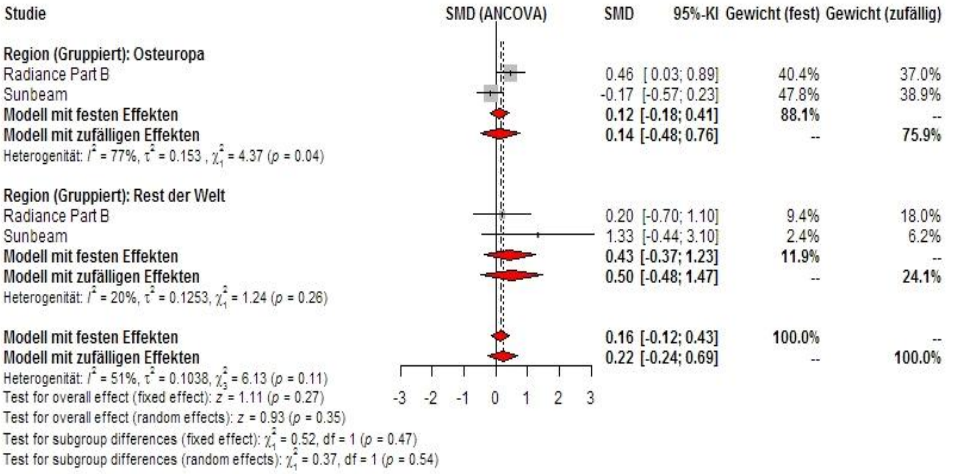

Abbildung 129: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

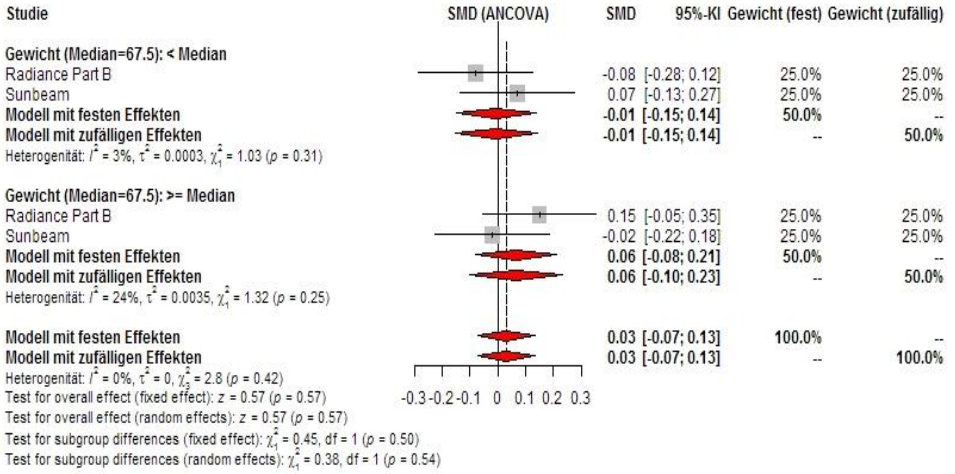

Abbildung 130: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

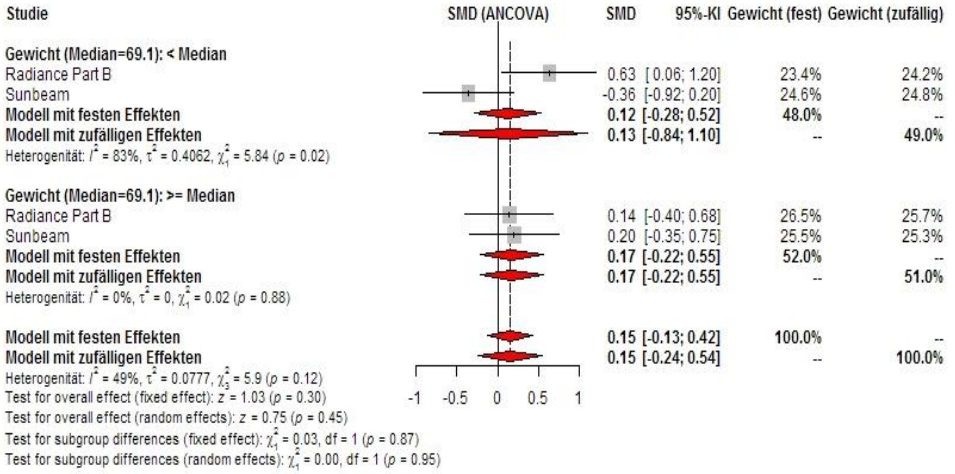

Abbildung 131: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

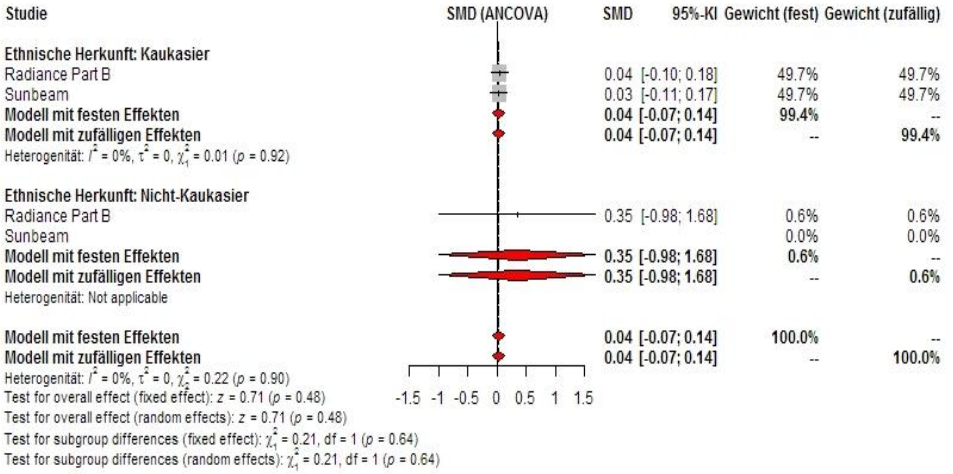

Abbildung 132: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

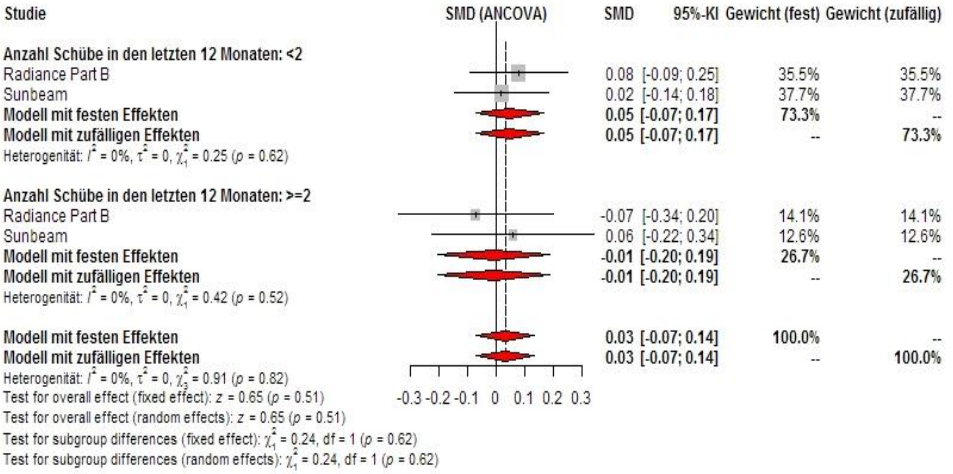

Abbildung 133: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

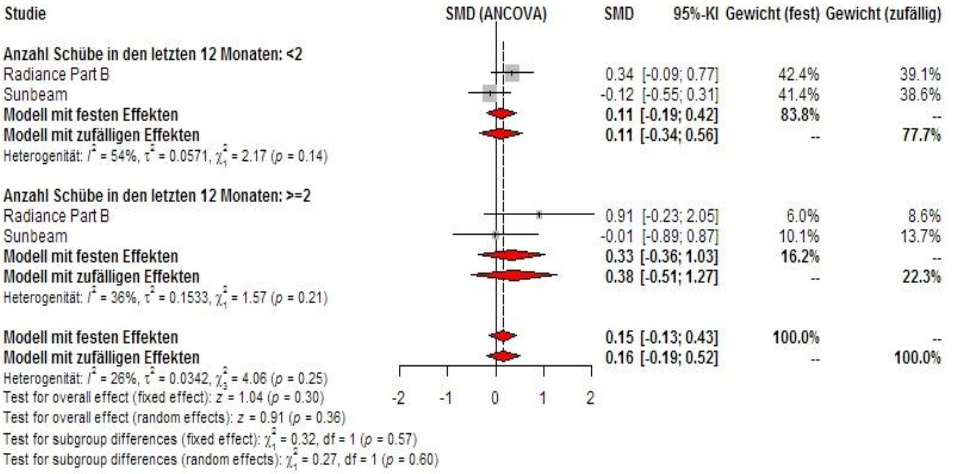

Abbildung 134: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

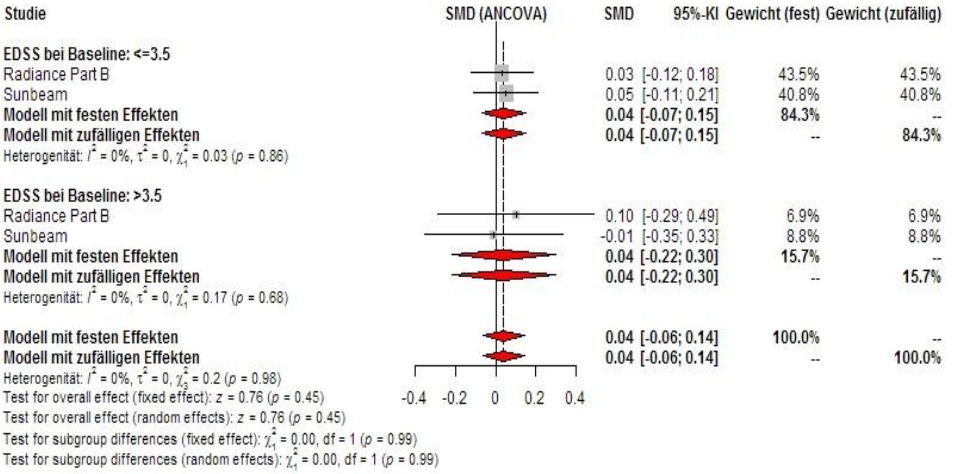

Abbildung 135: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

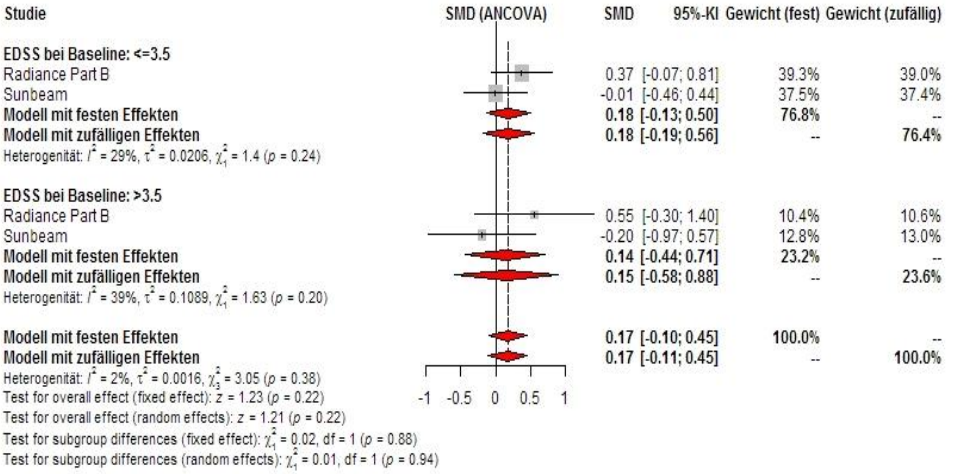

Abbildung 136: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

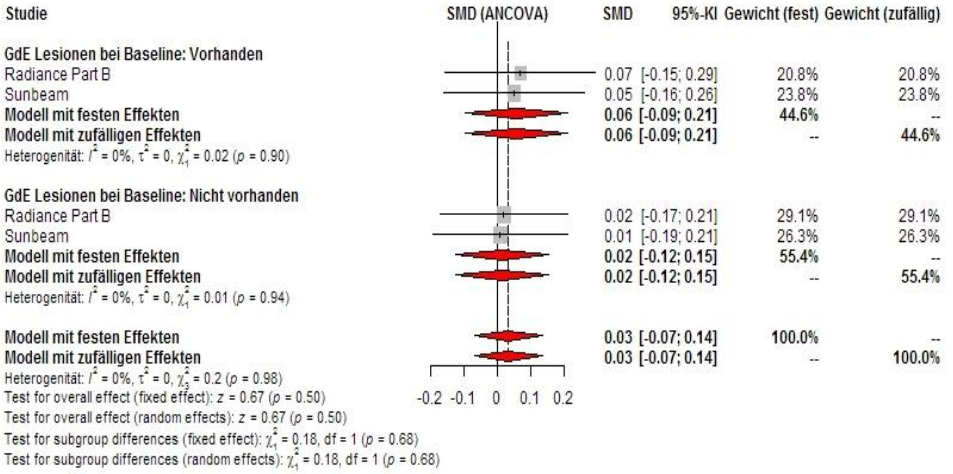

Abbildung 137: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

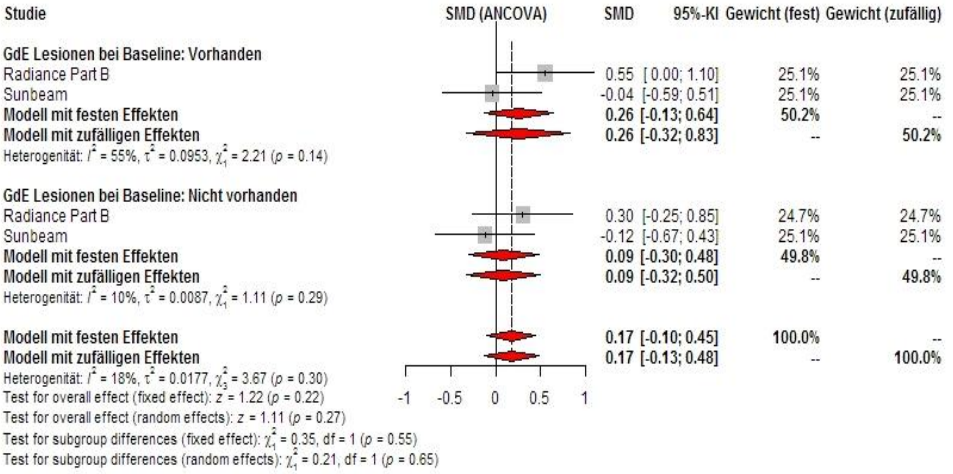

Abbildung 138: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

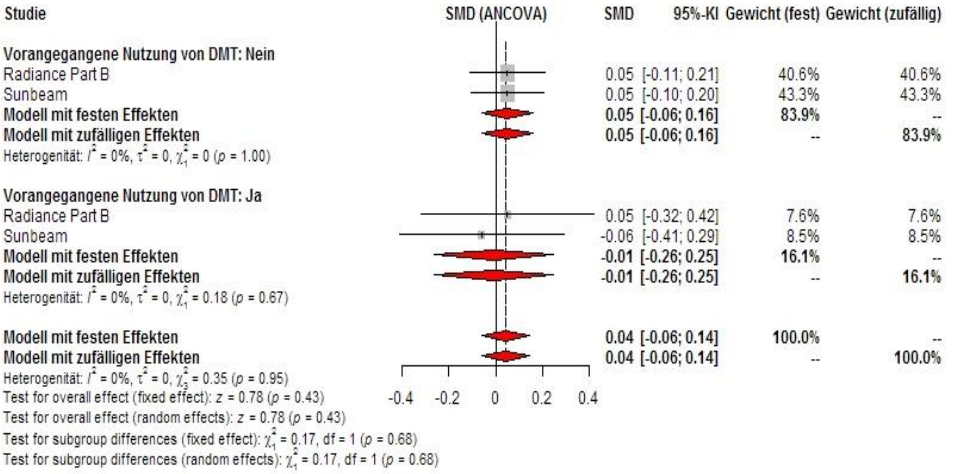

Abbildung 139: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Standardisierten Mittelwertdifferenzen aus ANCOVA-Analysen für den Endpunkt Veränderung des MSQoL-54-Summenscores MHCS im Vergleich zu Baseline, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.2.2 Generische Lebensqualität gemessen anhand SF-36

1.2.2.1 Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores PCS um ≥ 5 Punkte

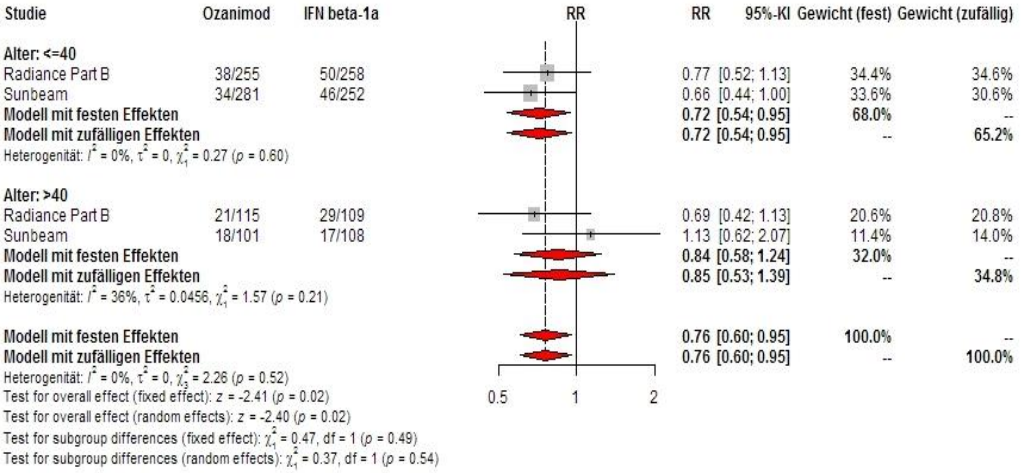

Abbildung 140: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

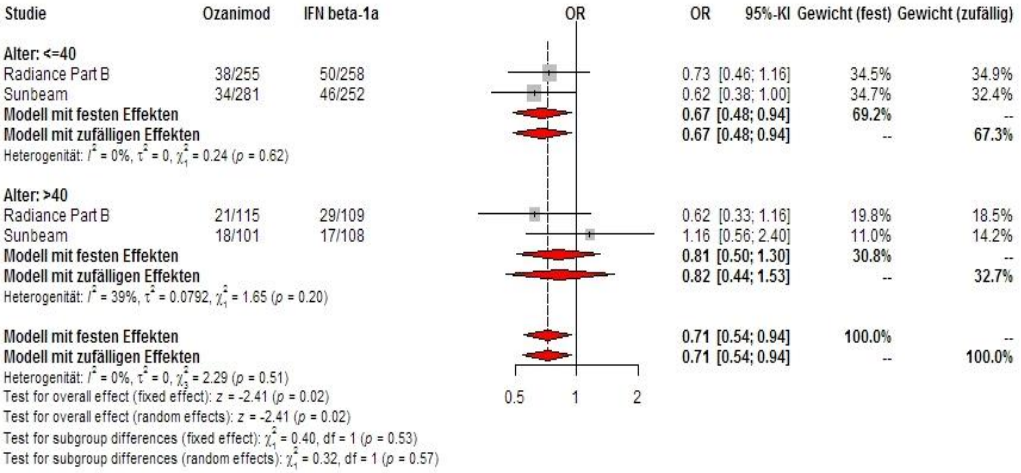

Abbildung 140: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

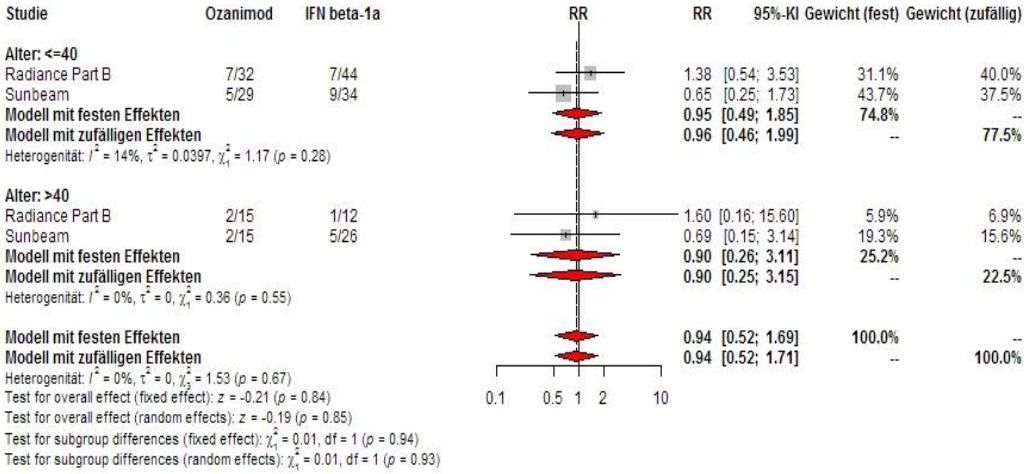

Abbildung 141: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

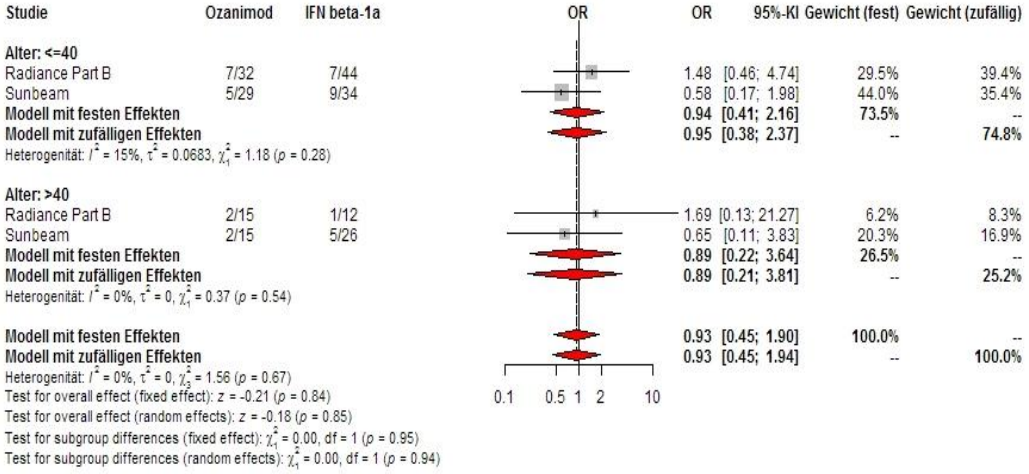

Abbildung 141: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

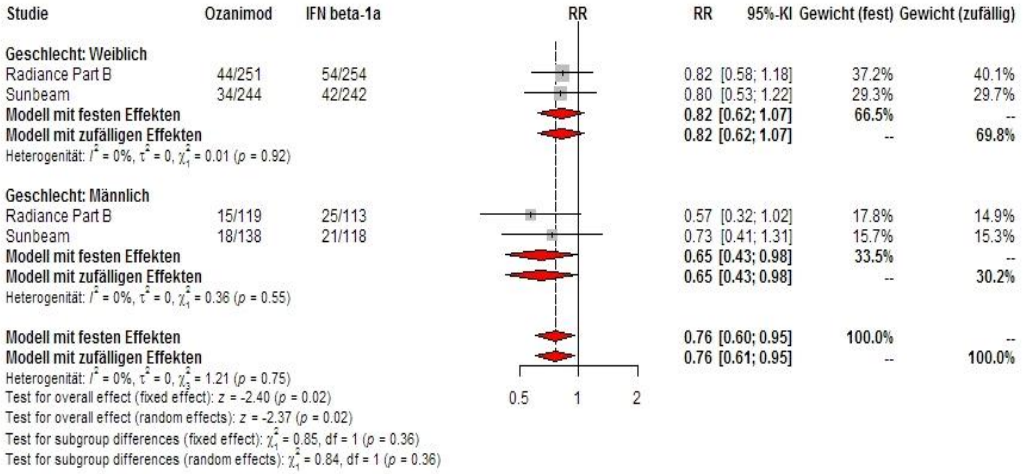

Abbildung 142: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

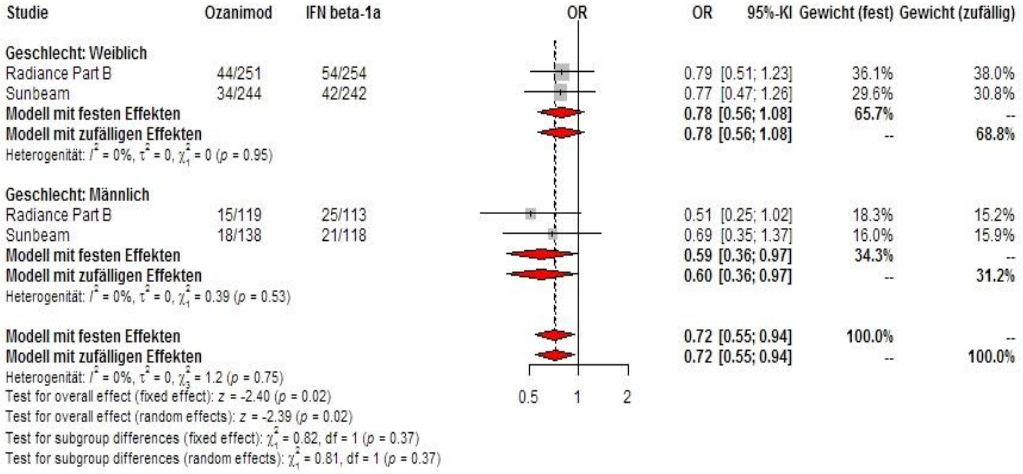

Abbildung 142: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

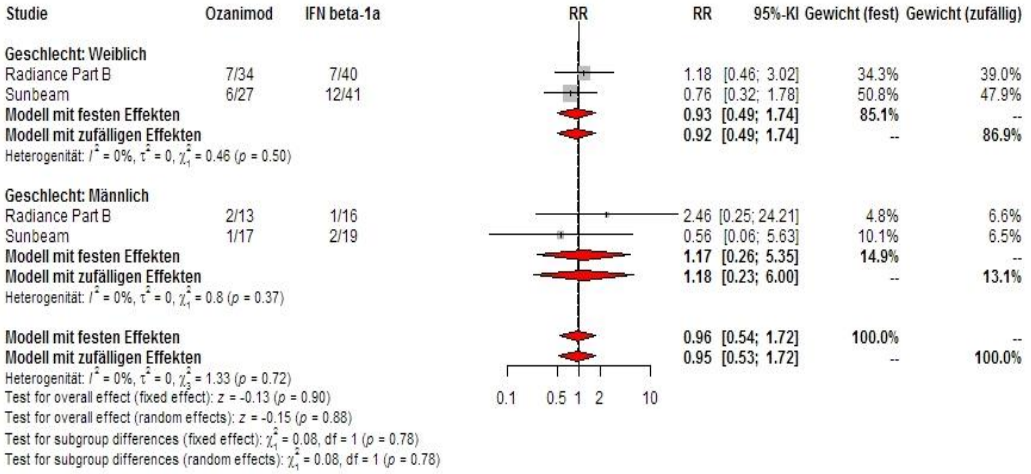

Abbildung 143: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

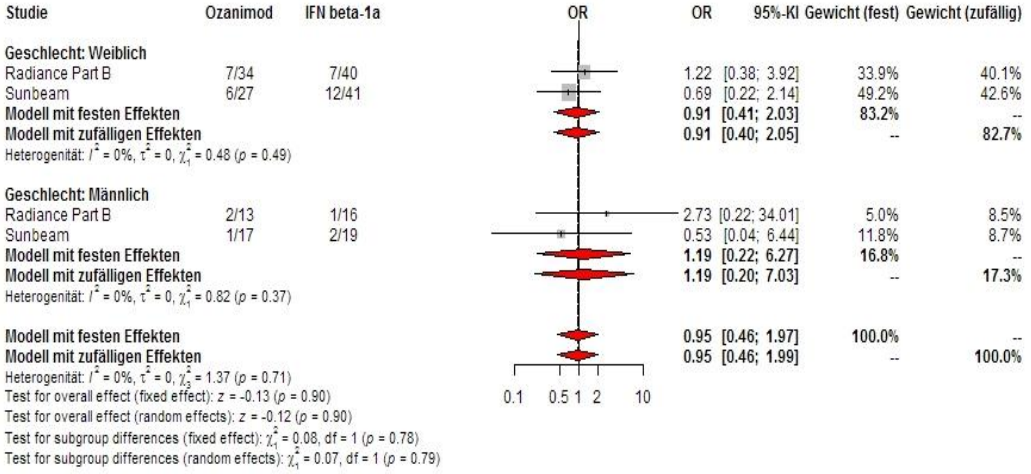

Abbildung 143: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

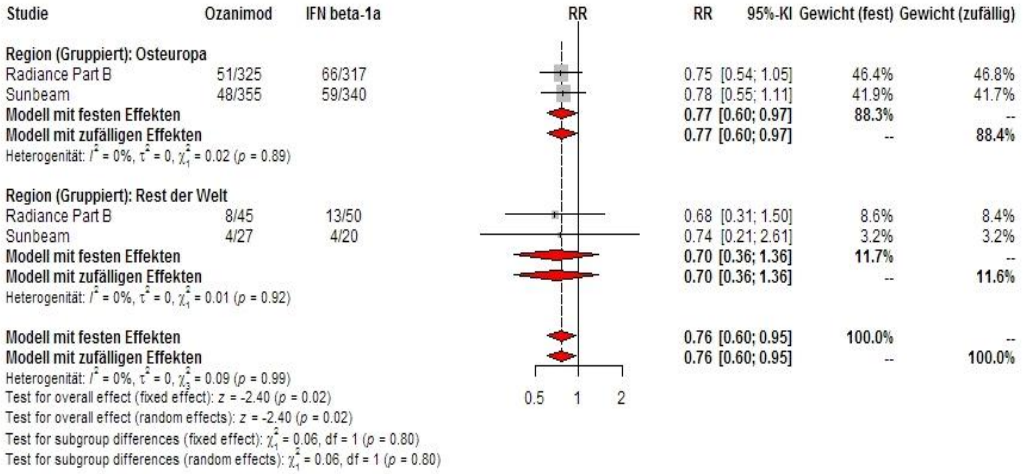

Abbildung 144: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

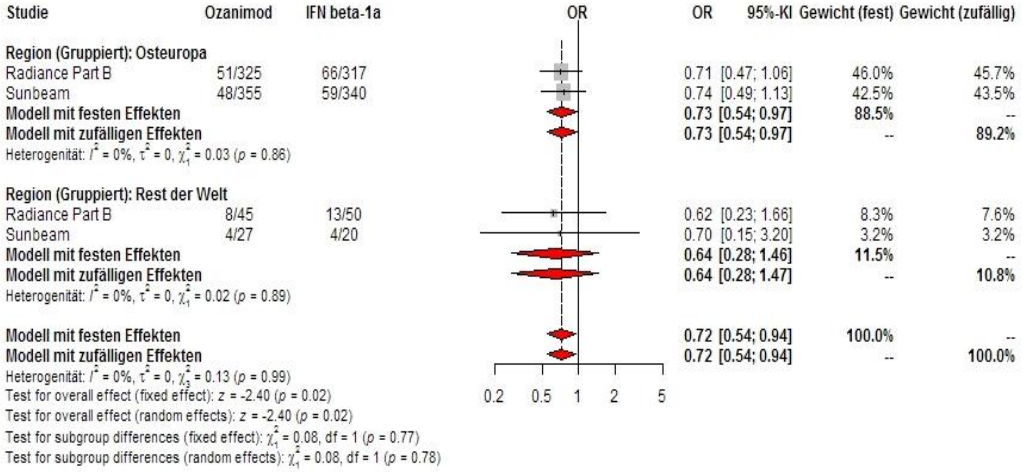

Abbildung 144: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

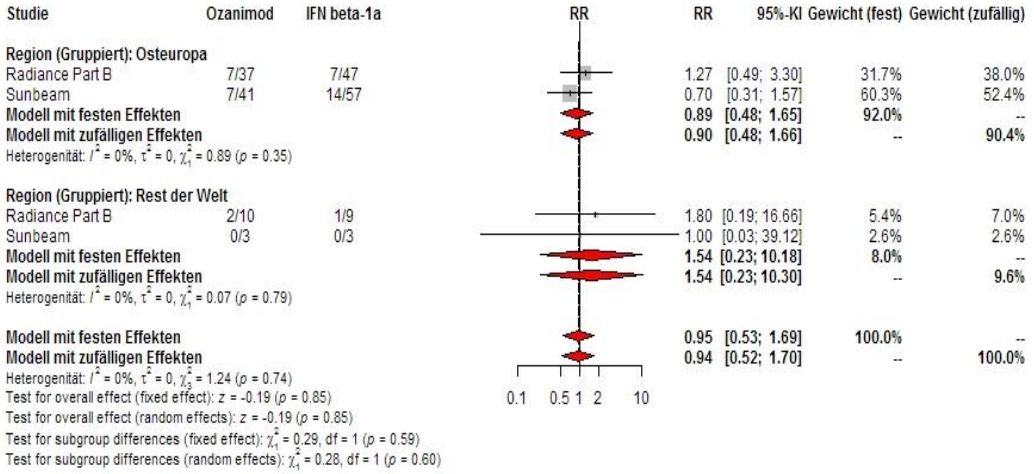

Abbildung 145: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

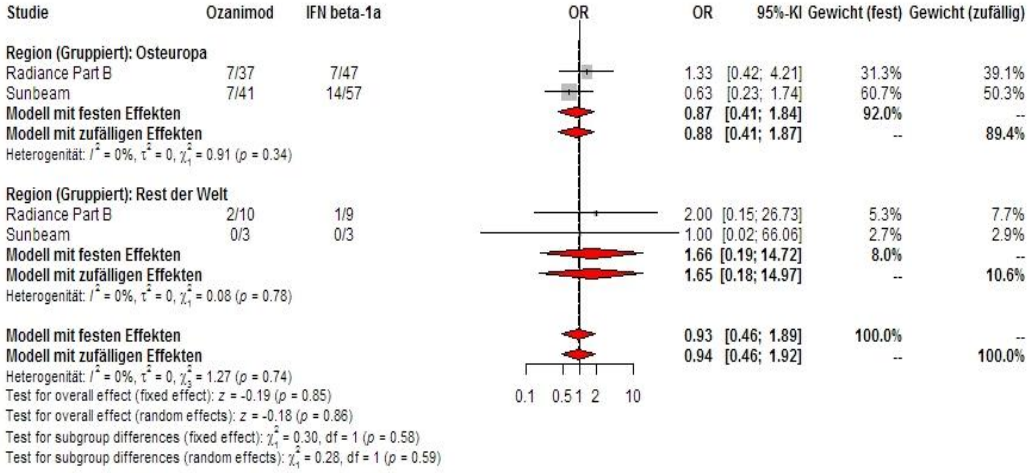

Abbildung 145: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

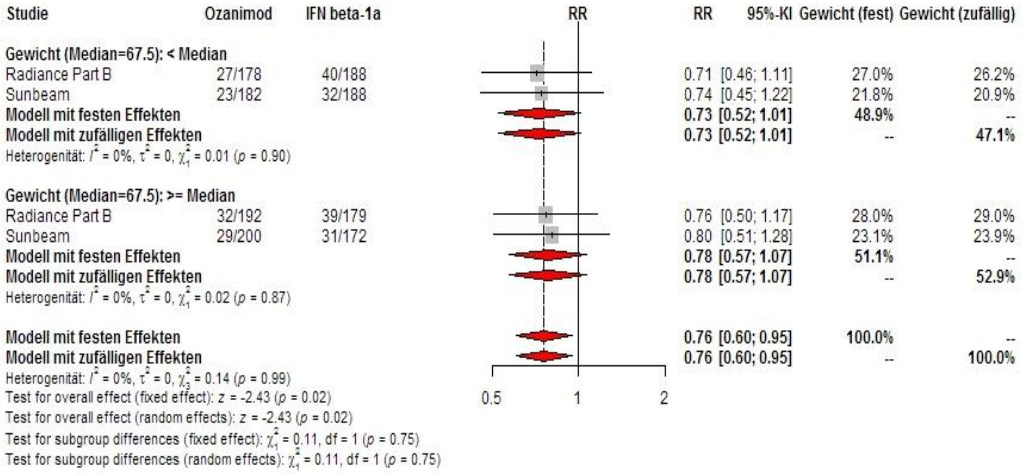

Abbildung 146: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

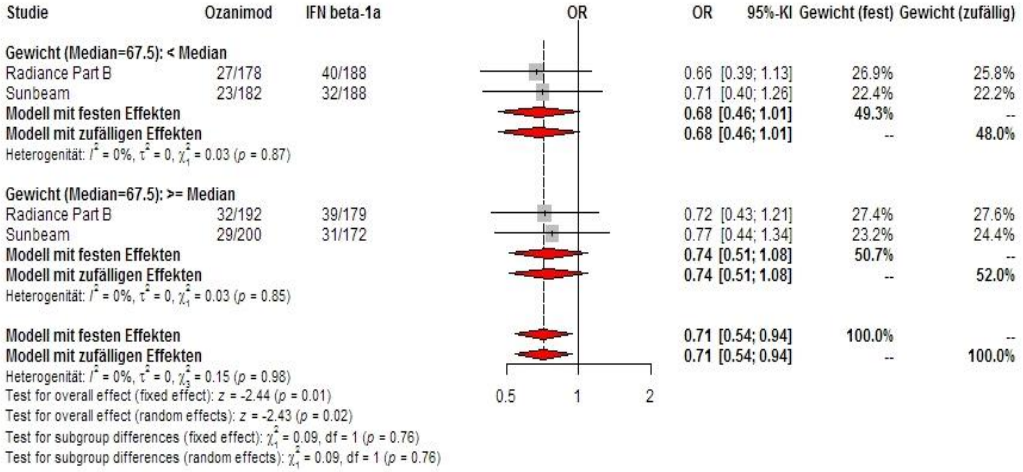

Abbildung 146: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

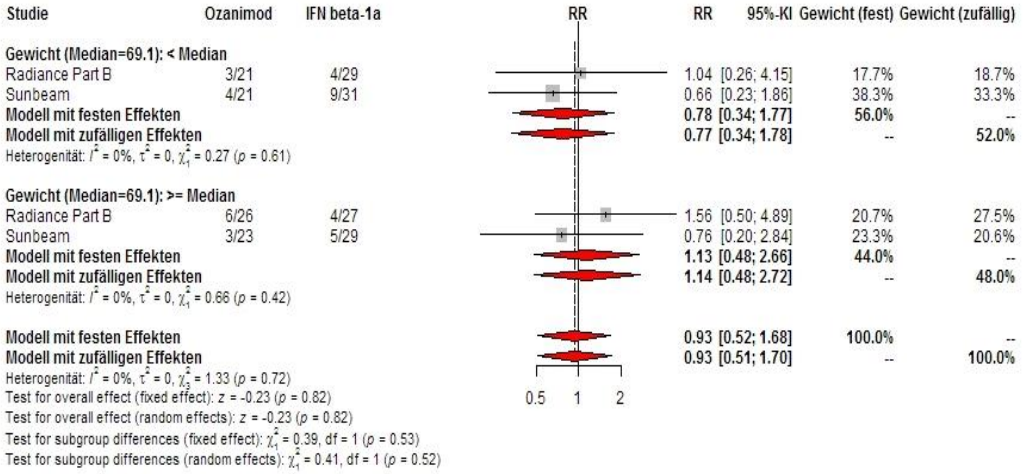

Abbildung 147: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

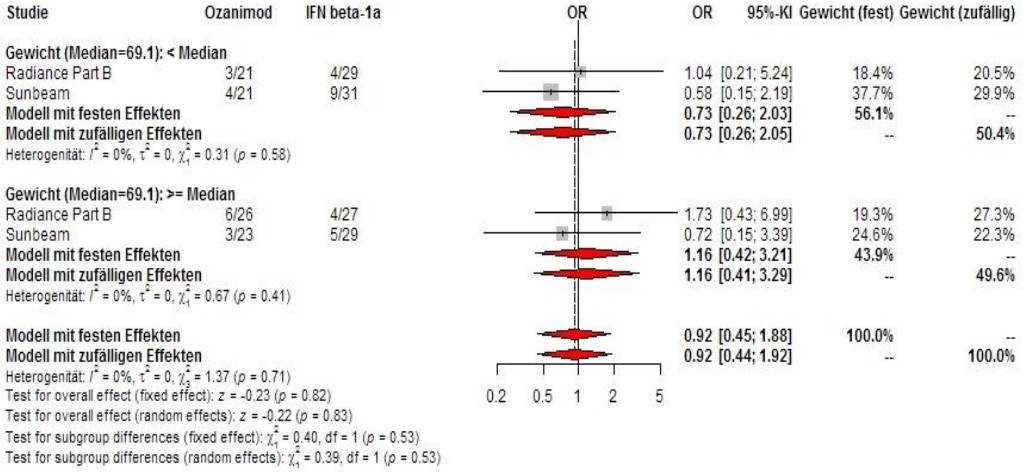

Abbildung 147: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

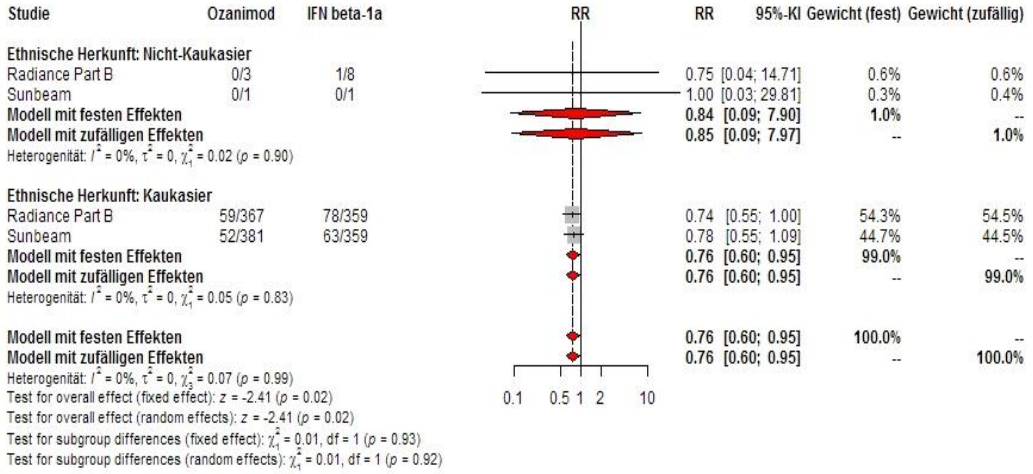

Abbildung 148: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

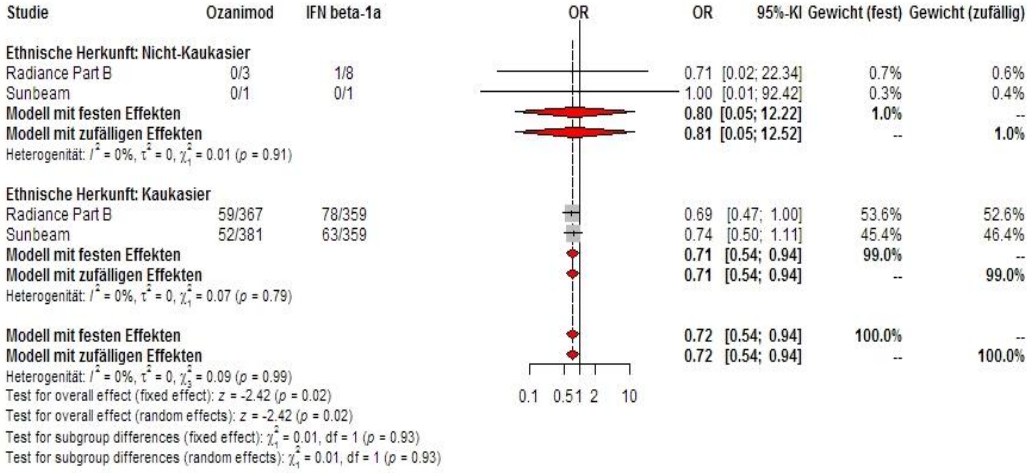

Abbildung 148: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

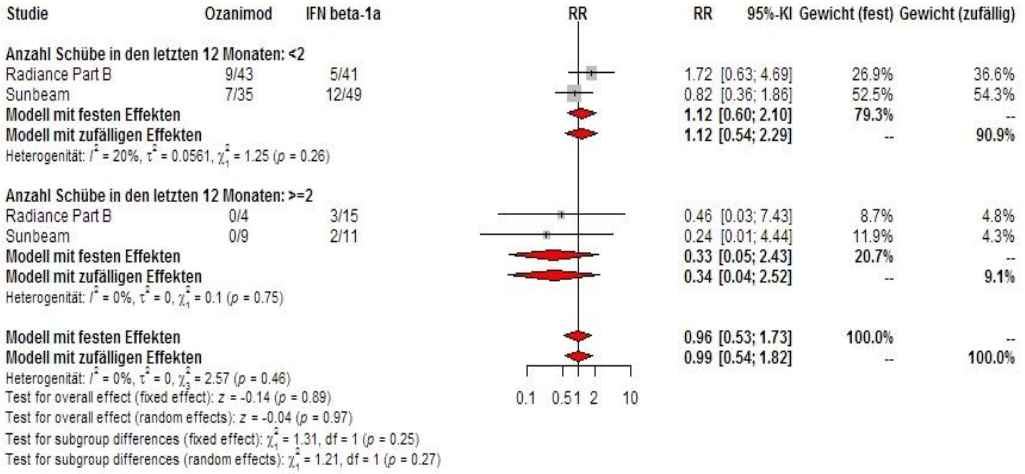

Abbildung 149: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

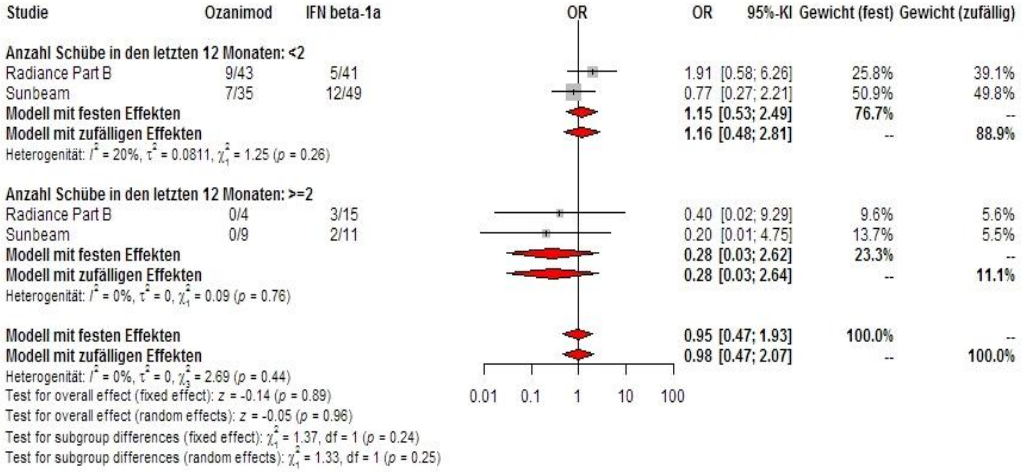

Abbildung 149: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

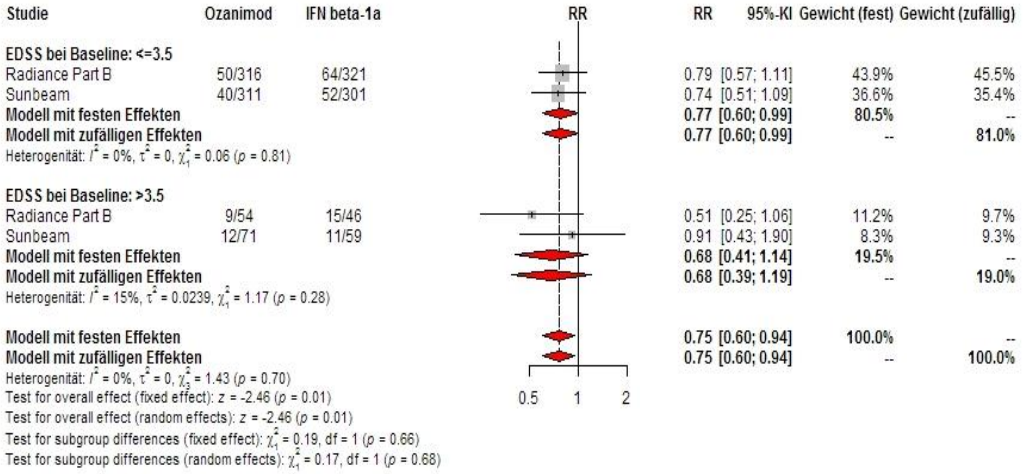

Abbildung 150: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

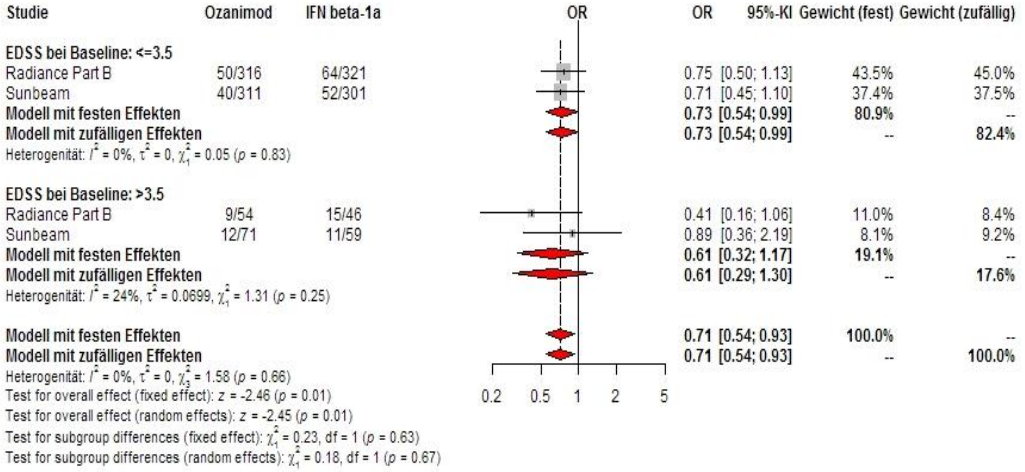

Abbildung 150: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

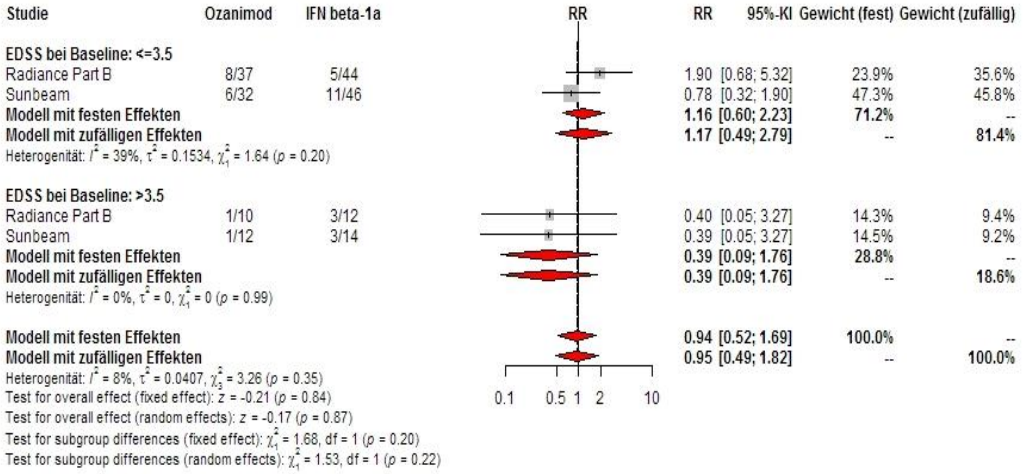

Abbildung 151: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

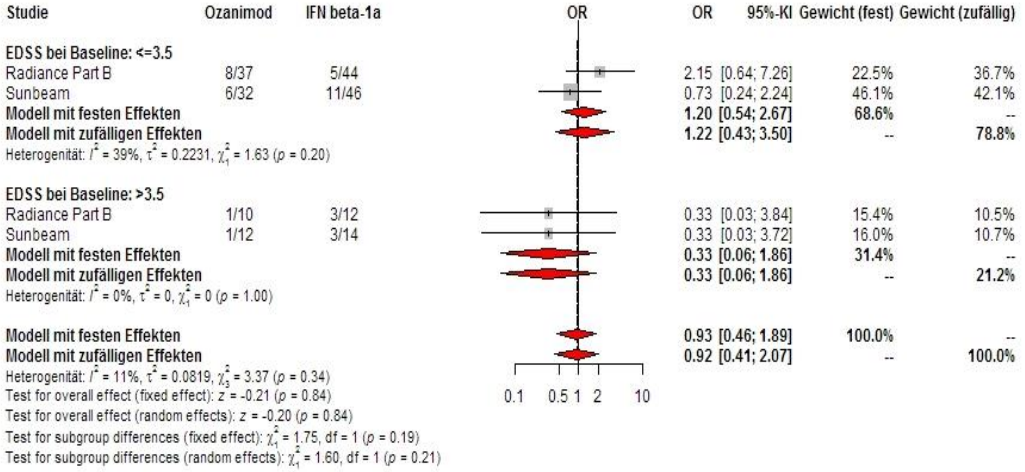

Abbildung 151: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

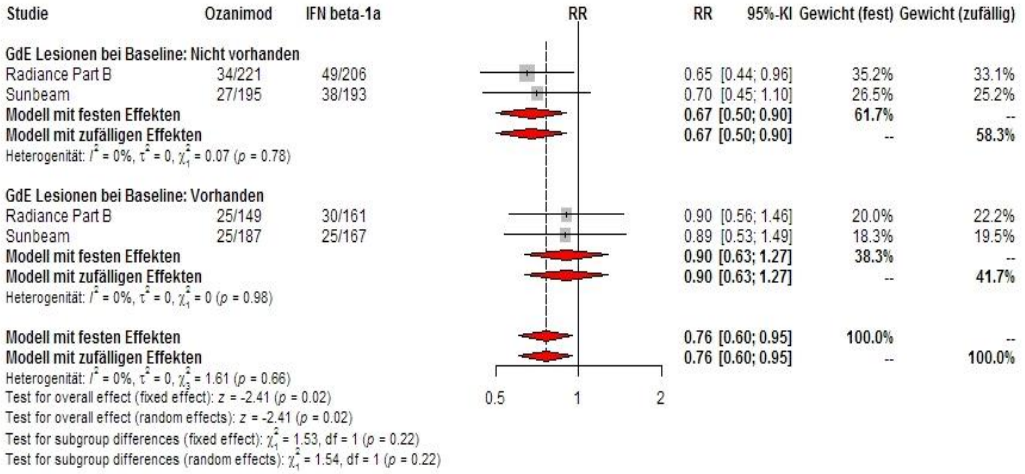

Abbildung 152: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

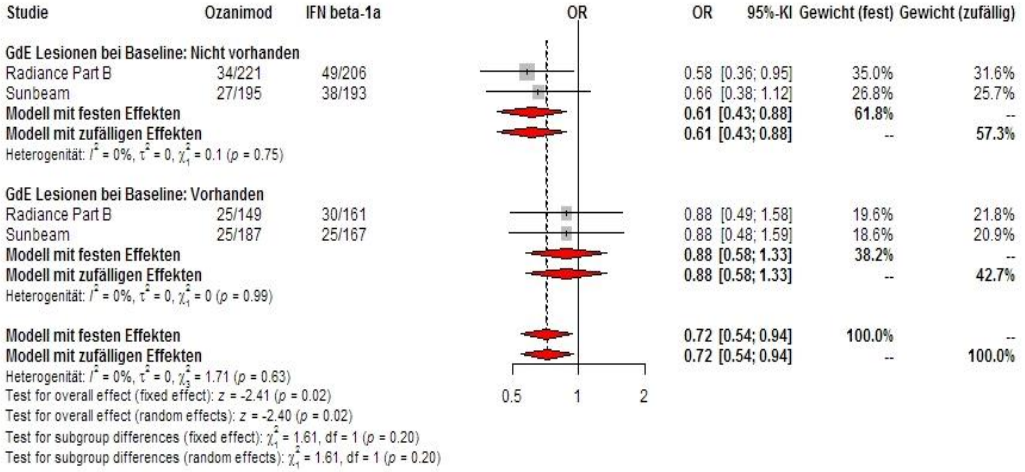

Abbildung 152: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

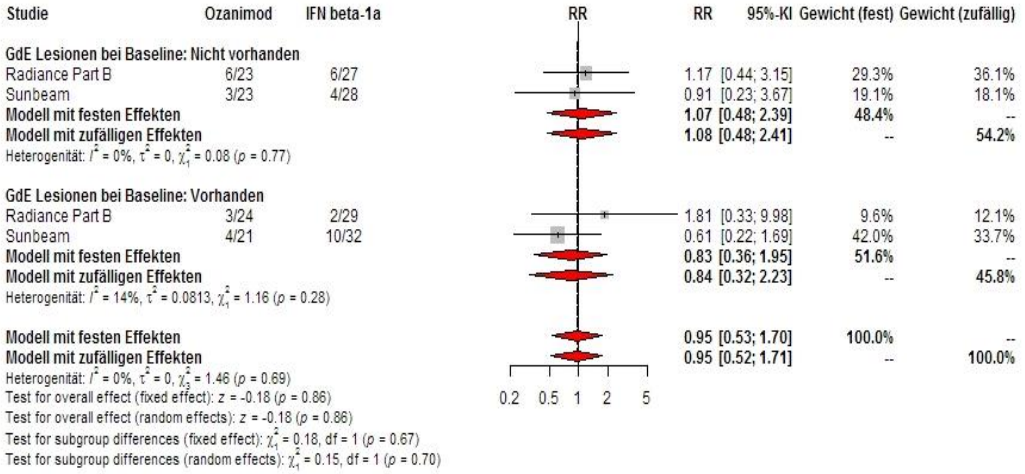

Abbildung 153: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

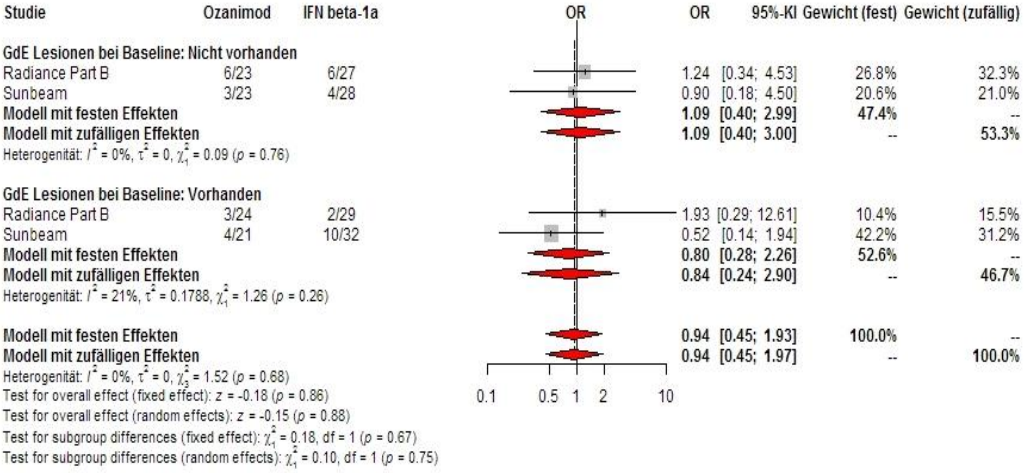

Abbildung 153: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

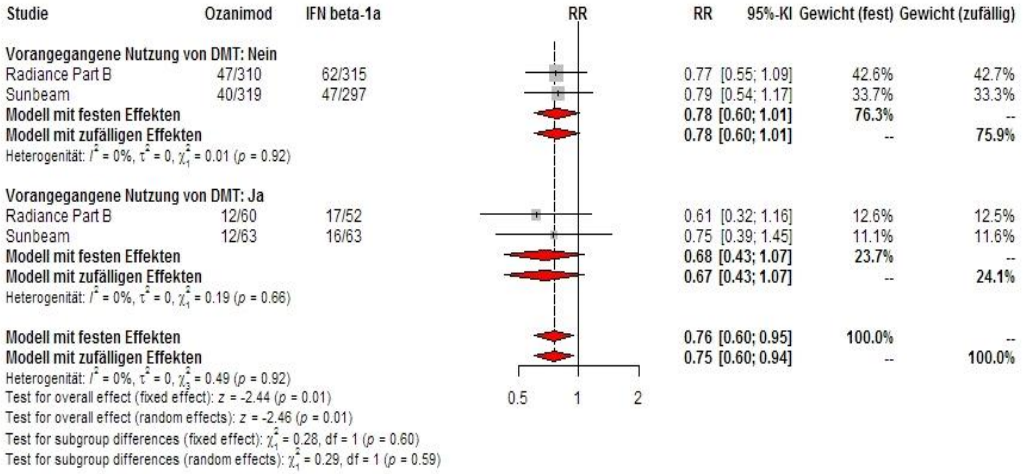

Abbildung 154: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

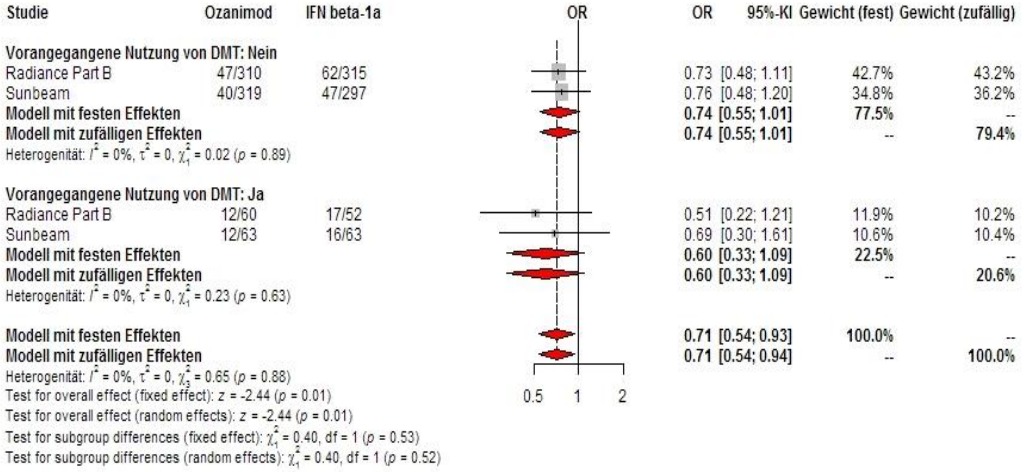

Abbildung 154: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore PCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.2.2.2 Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des SF-36-Summenscores MCS um ≥ 5 Punkte

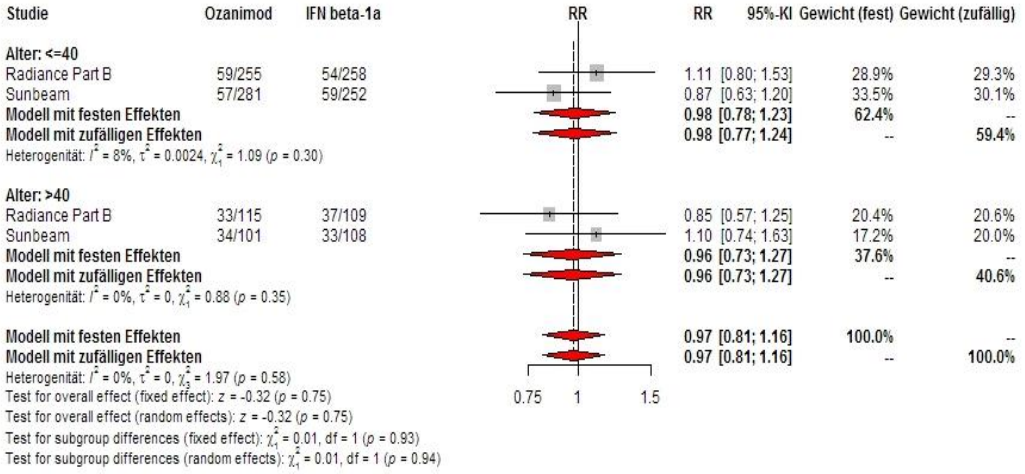

Abbildung 155: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

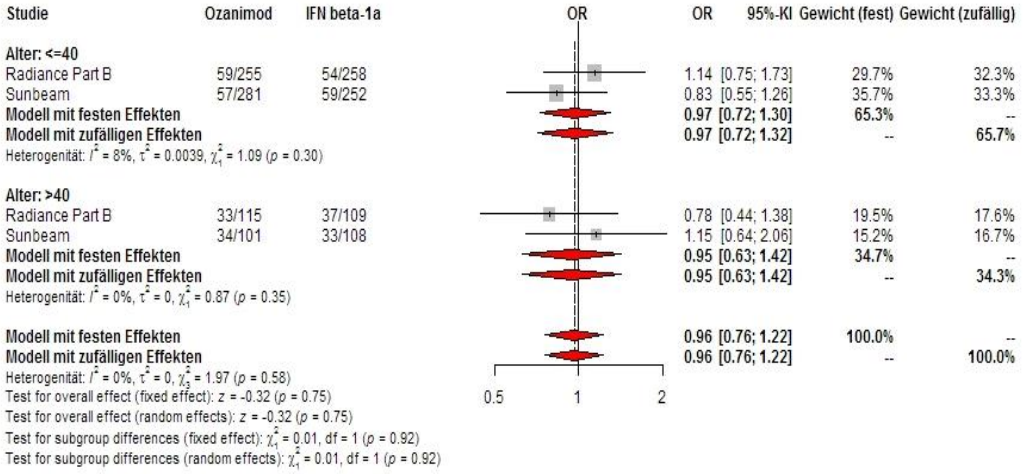

Abbildung 155: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

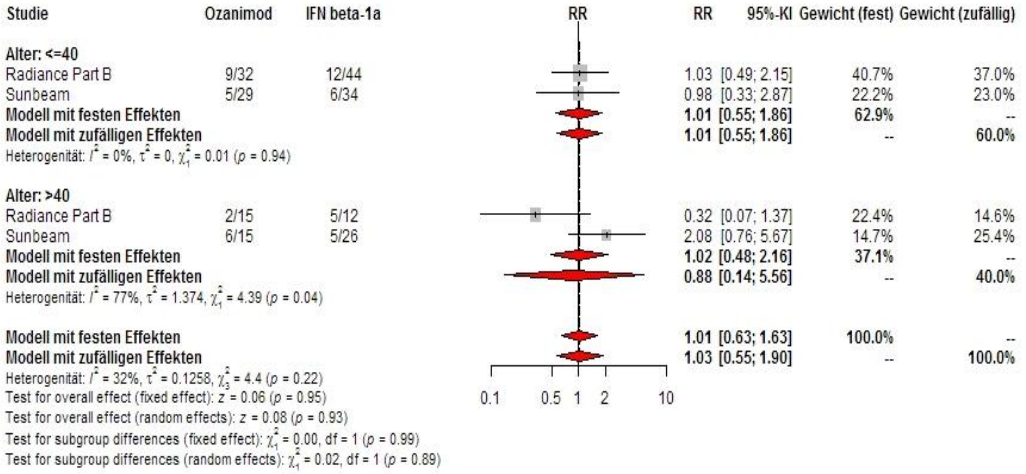

Abbildung 156: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

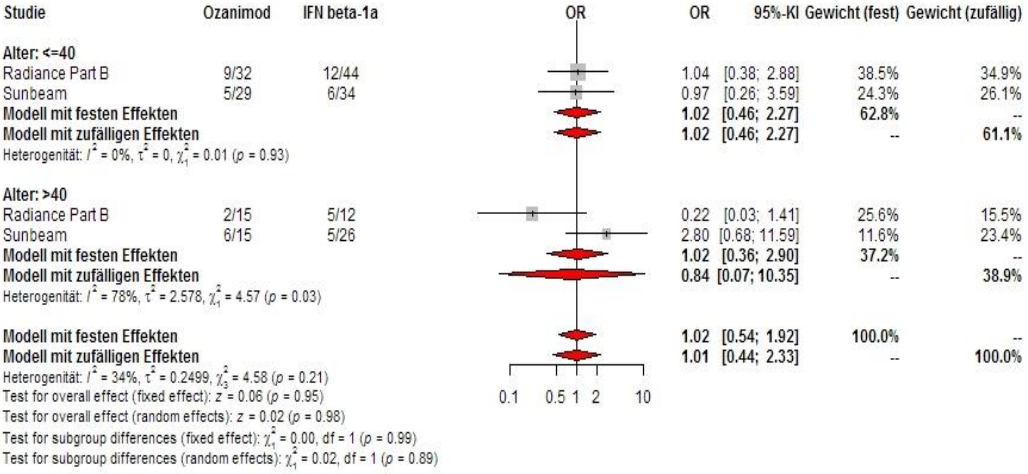

Abbildung 156: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

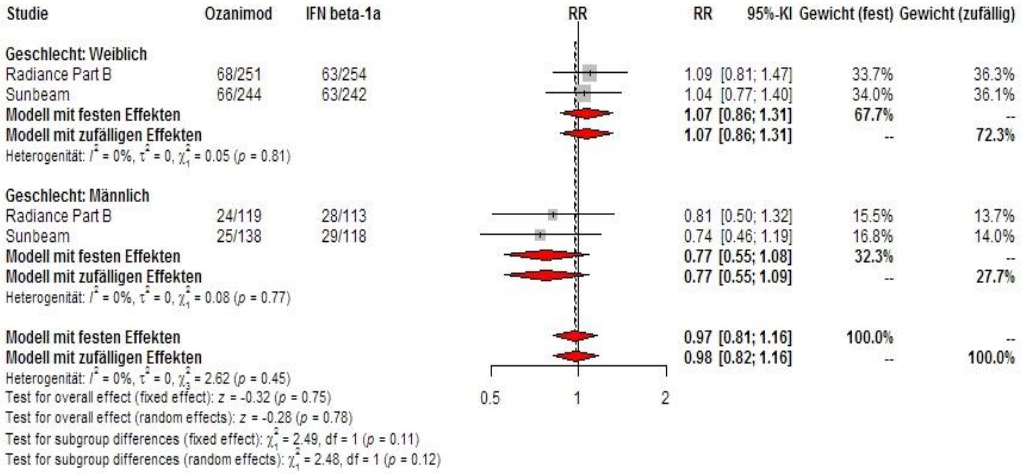

Abbildung 157: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

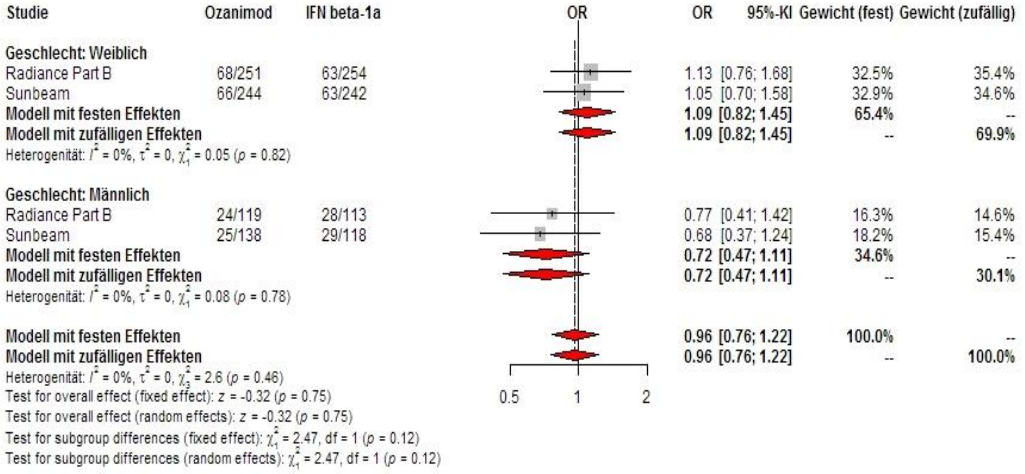

Abbildung 157: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

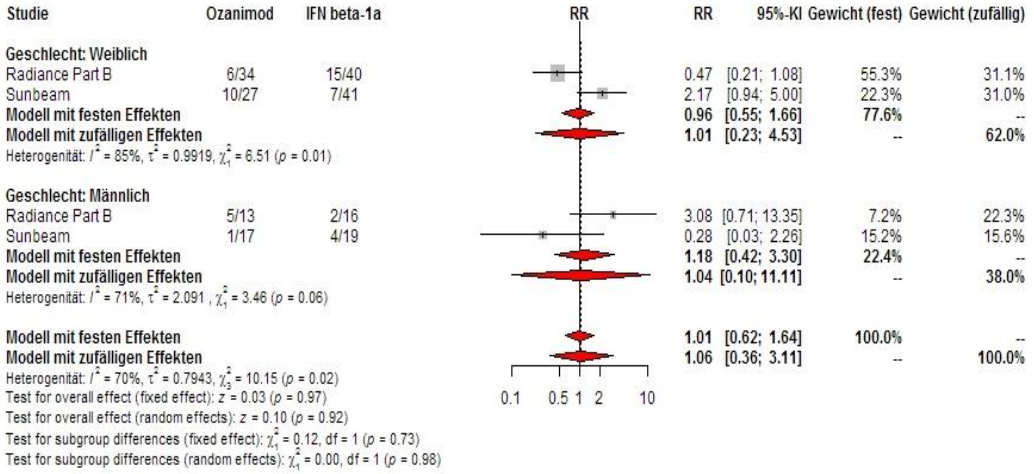

Abbildung 158: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

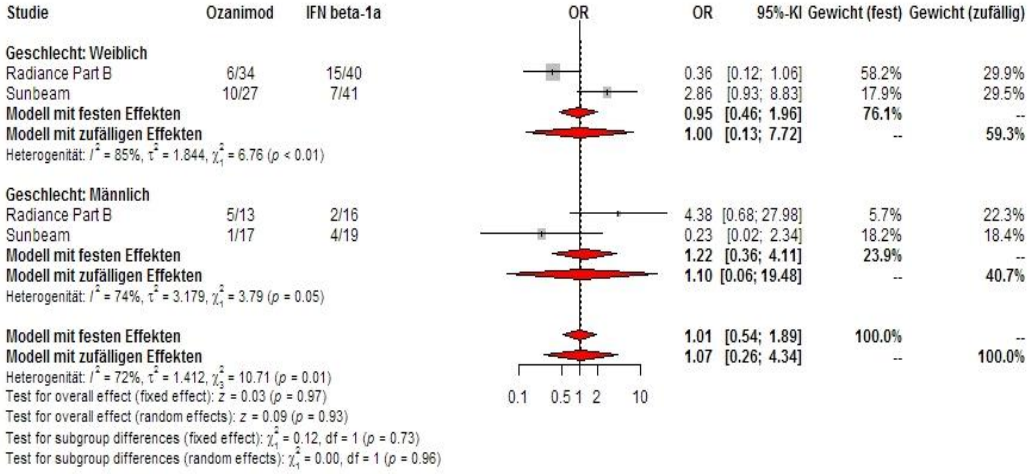

Abbildung 158: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

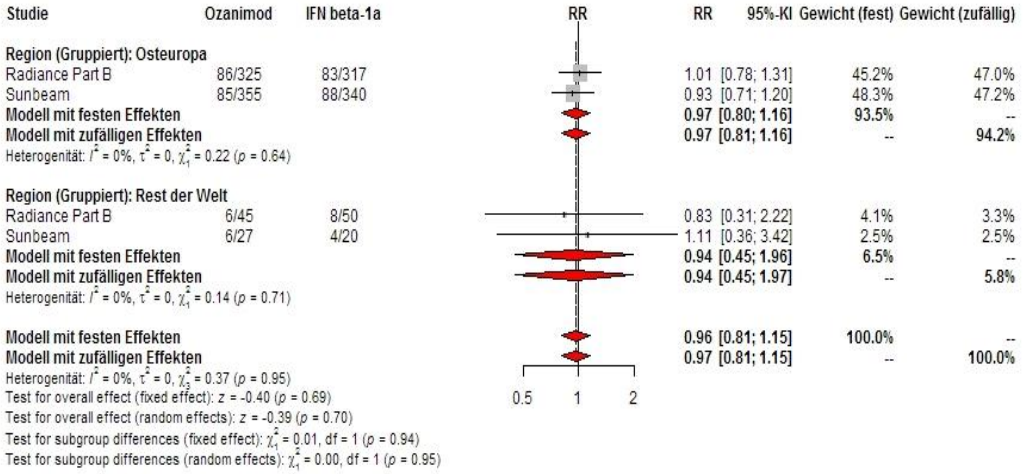

Abbildung 159: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

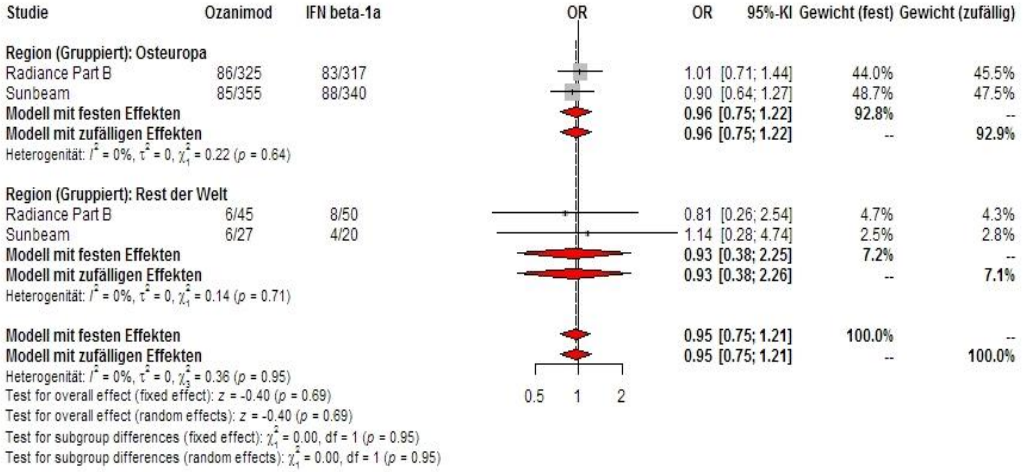

Abbildung 159: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

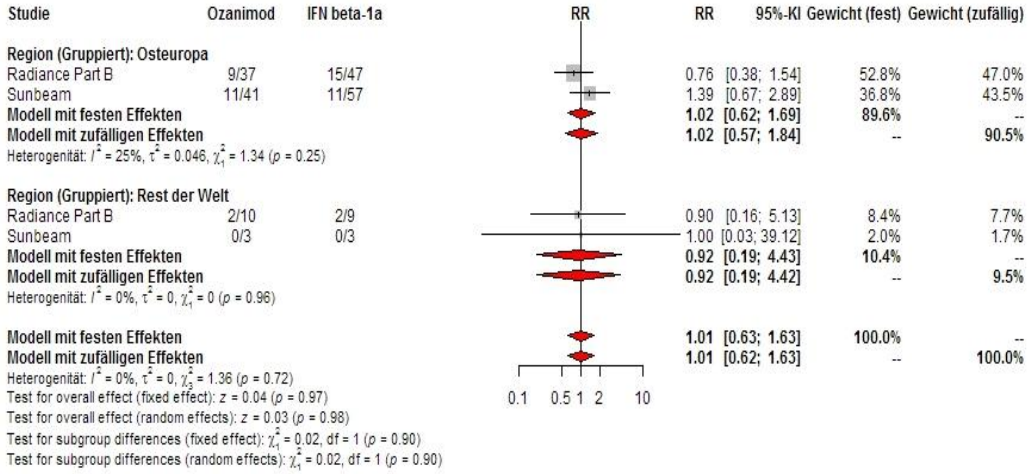

Abbildung 160: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

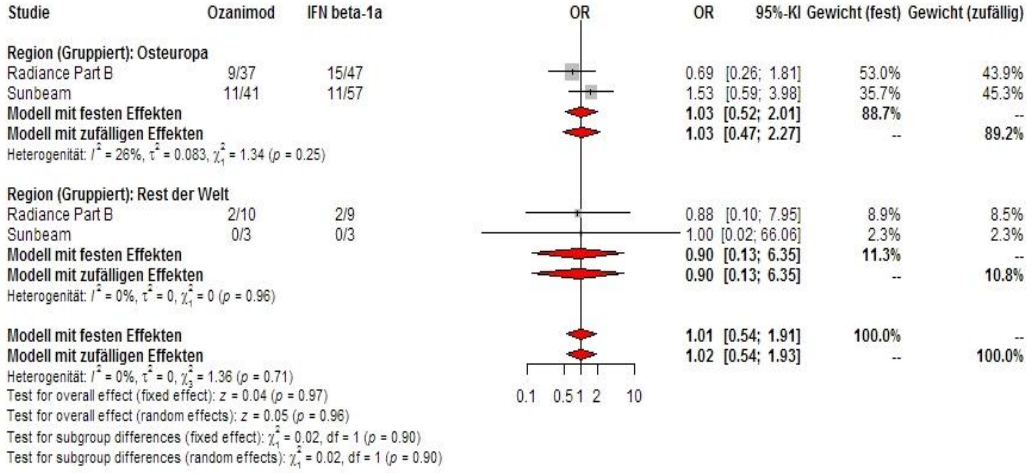

Abbildung 160: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

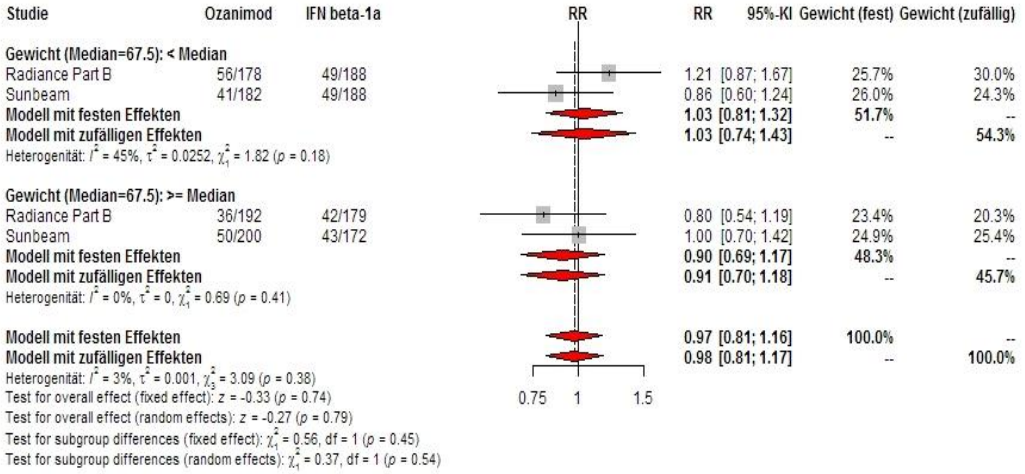

Abbildung 161: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

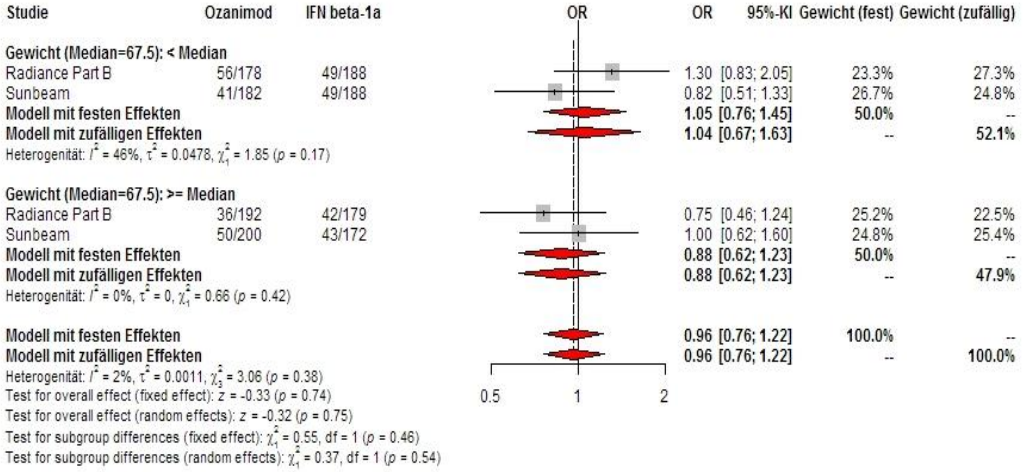

Abbildung 161: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

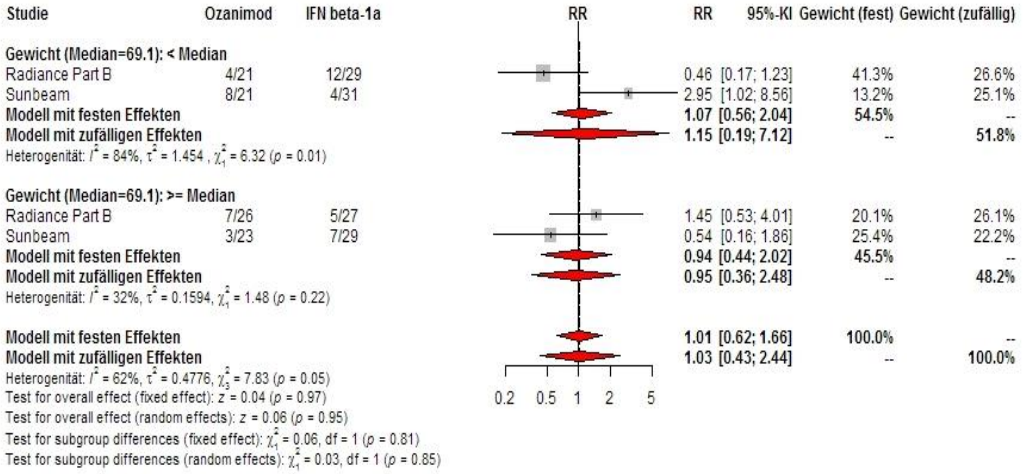

Abbildung 162: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

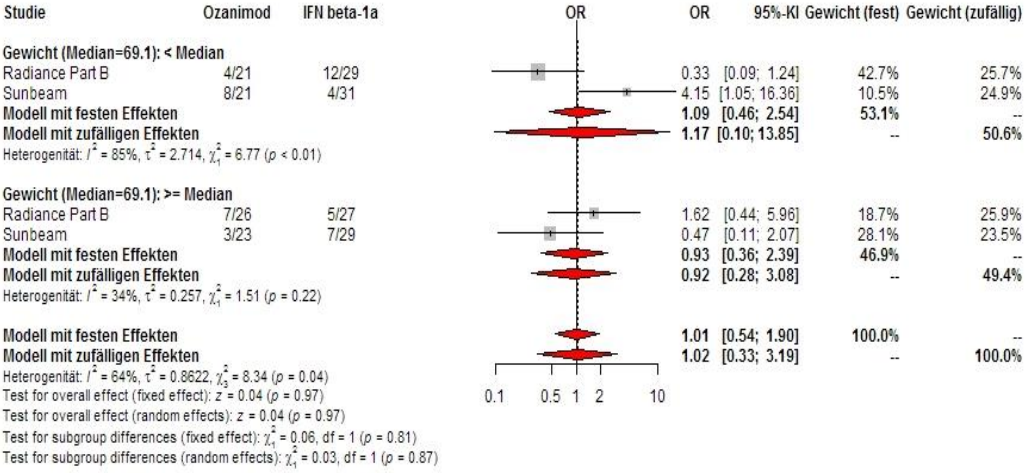

Abbildung 162: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

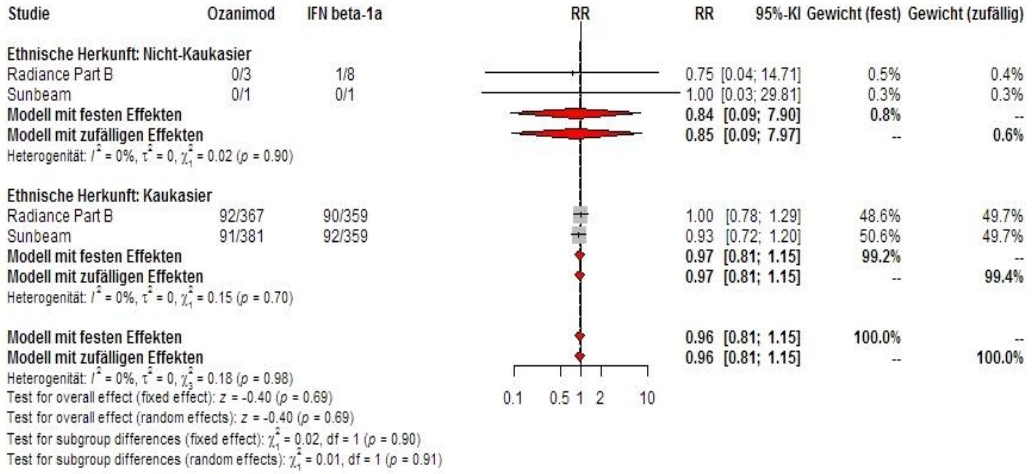

Abbildung 163: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

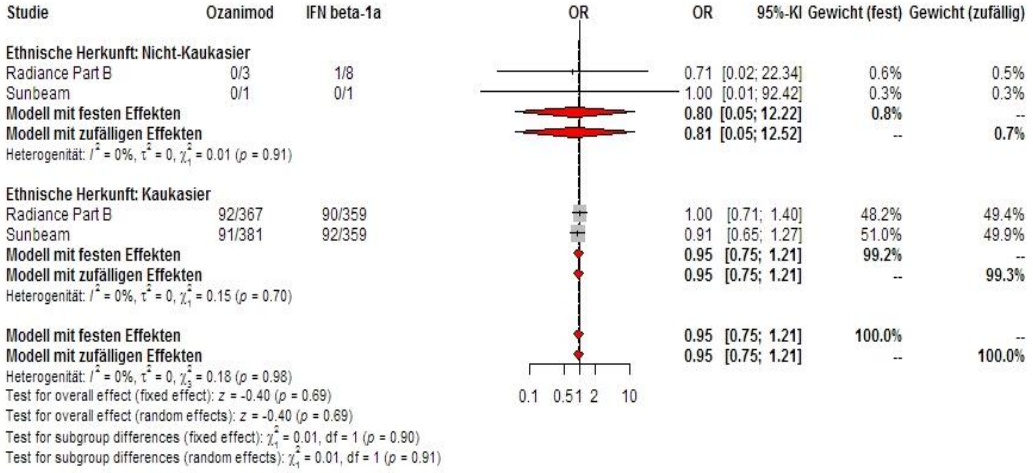

Abbildung 163: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

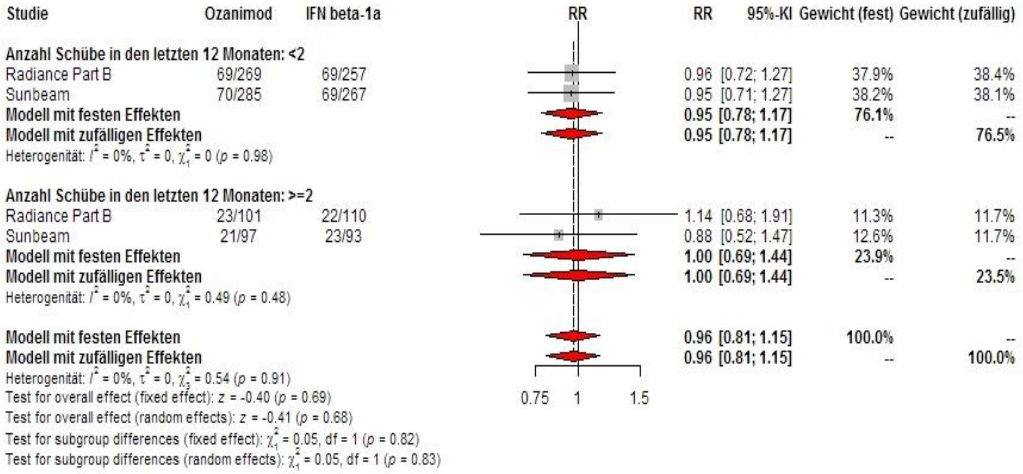

Abbildung 164: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

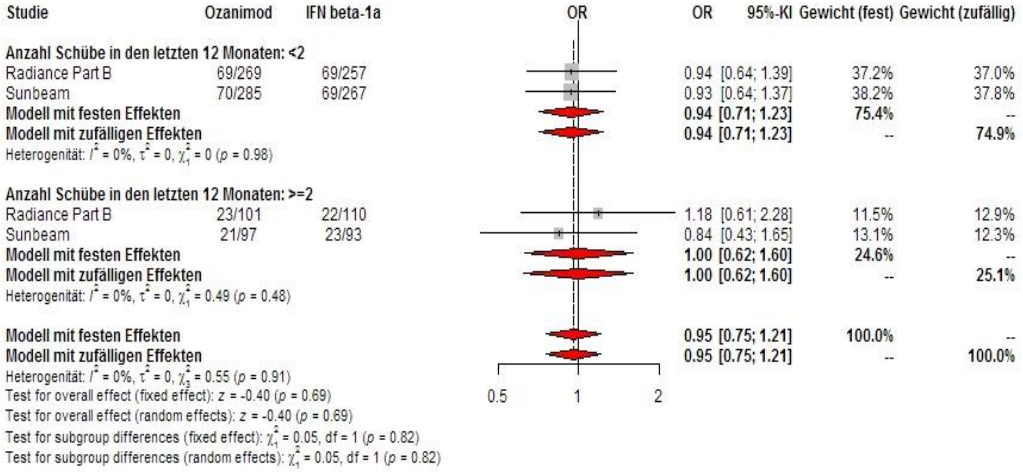

Abbildung 164: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

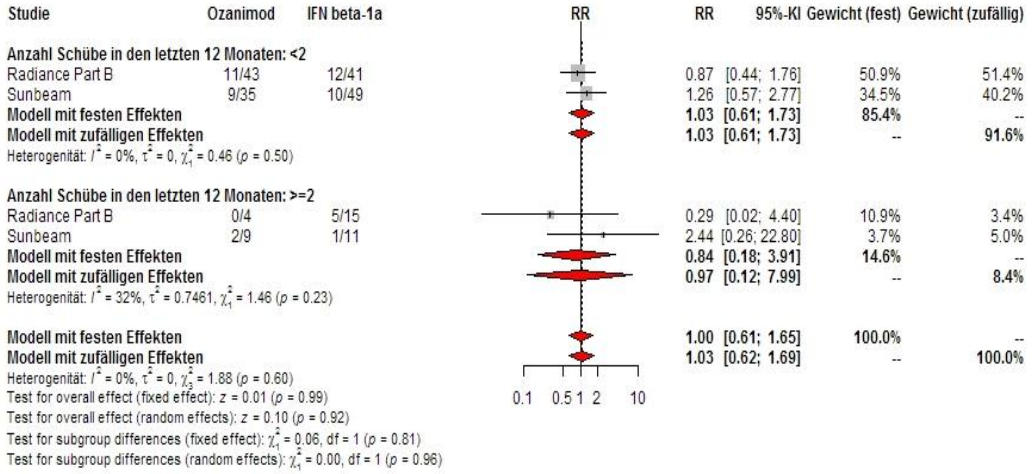

Abbildung 165: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

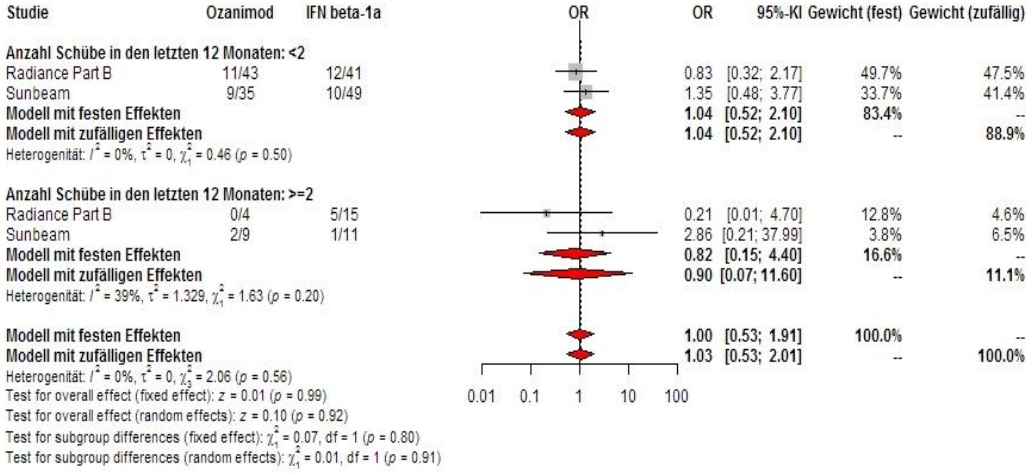

Abbildung 165: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

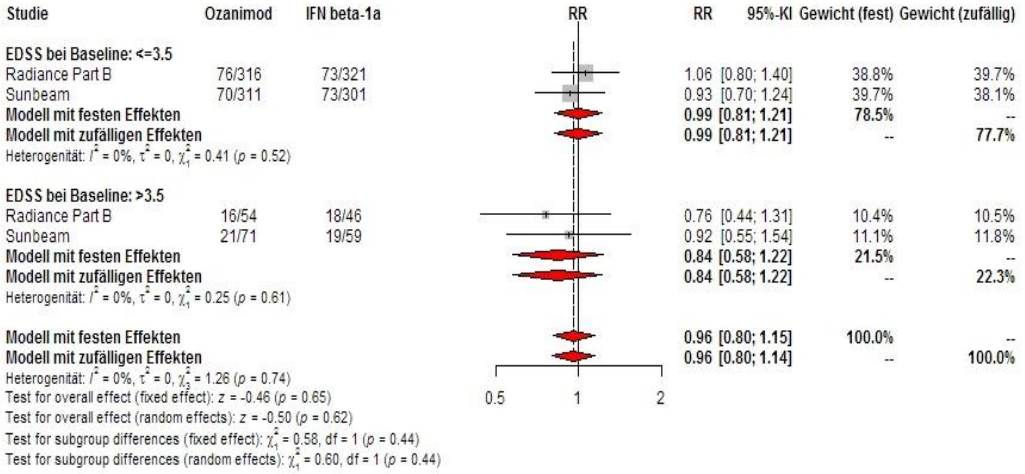

Abbildung 166: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

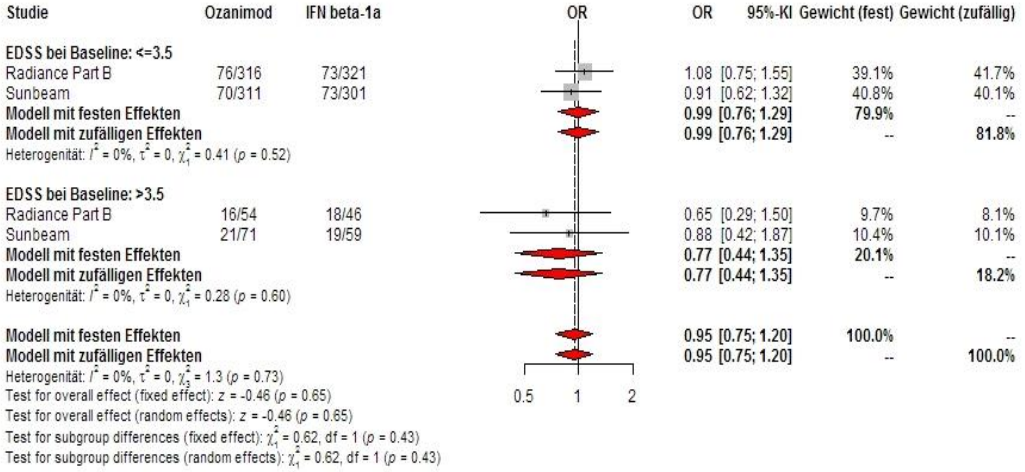

Abbildung 166: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

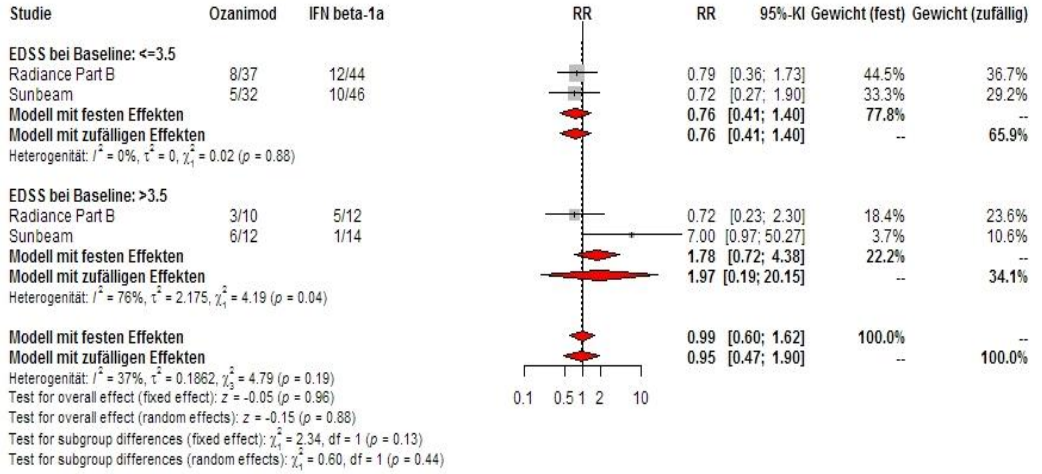

Abbildung 167: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

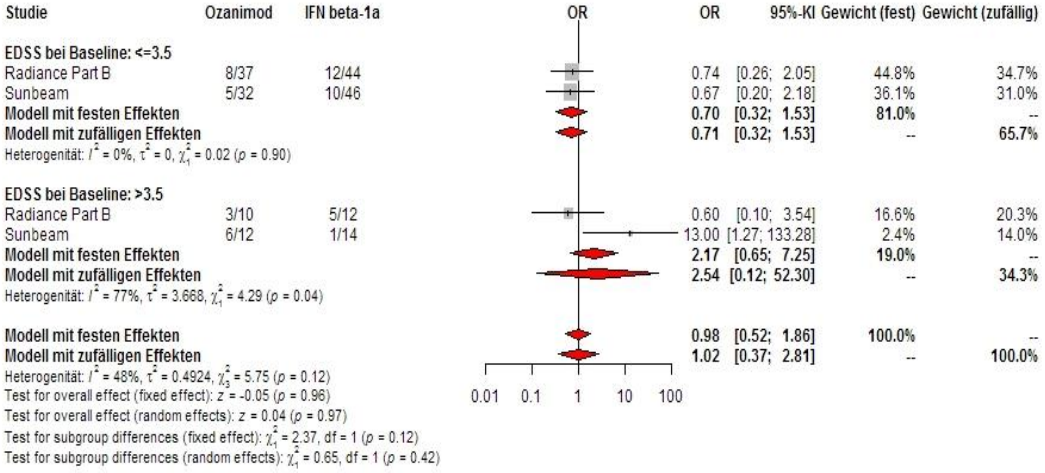

Abbildung 167: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

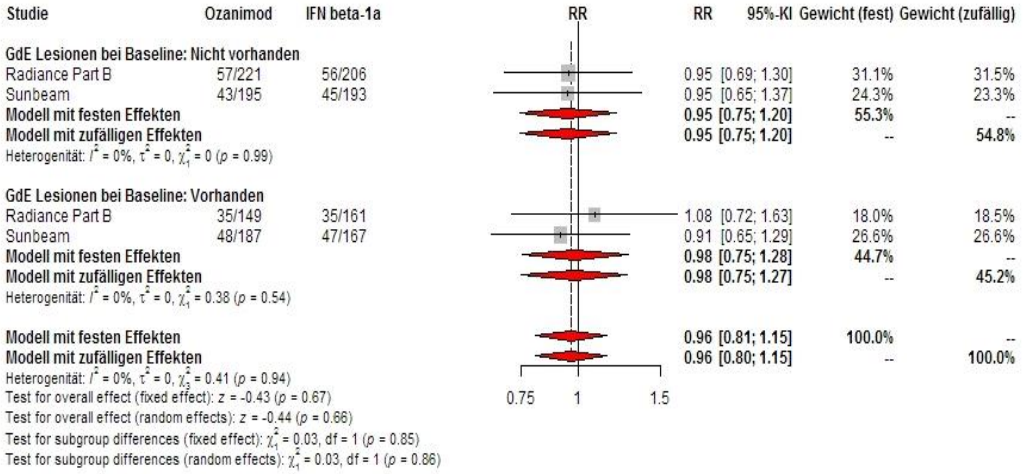

Abbildung 168: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

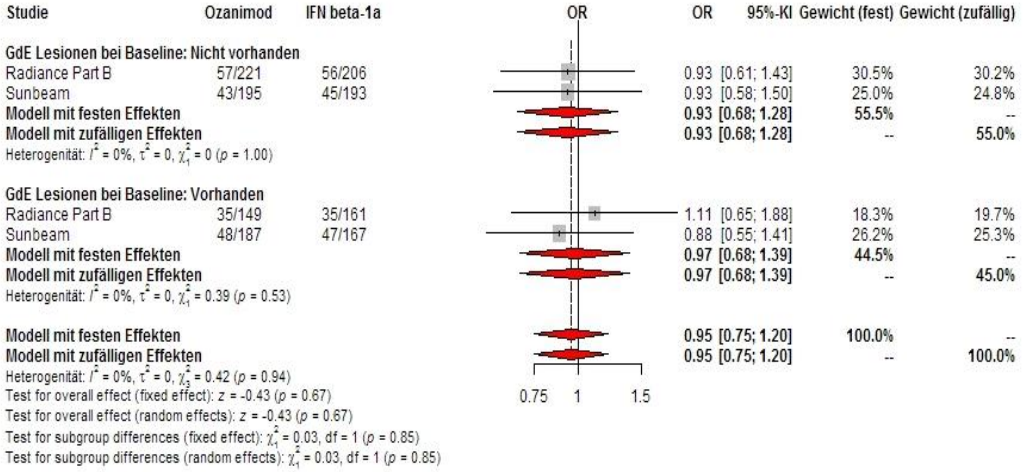

Abbildung 168: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

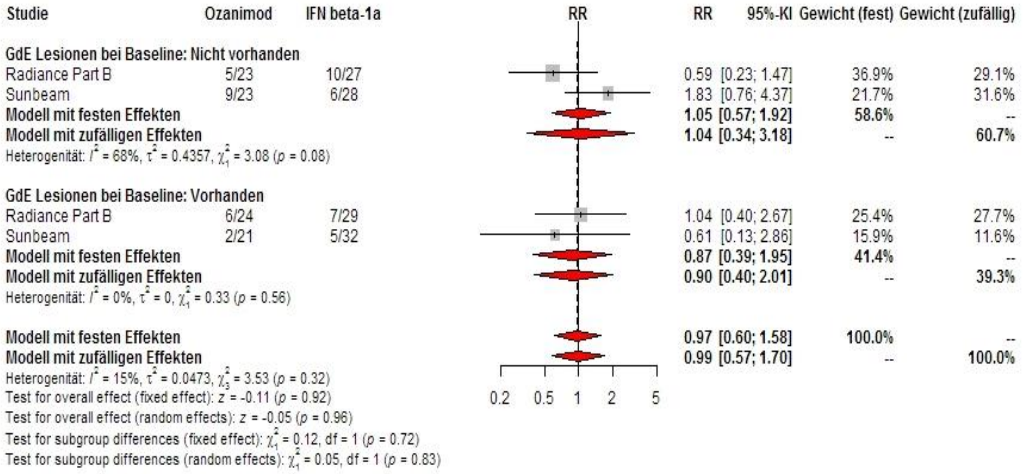

Abbildung 169: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

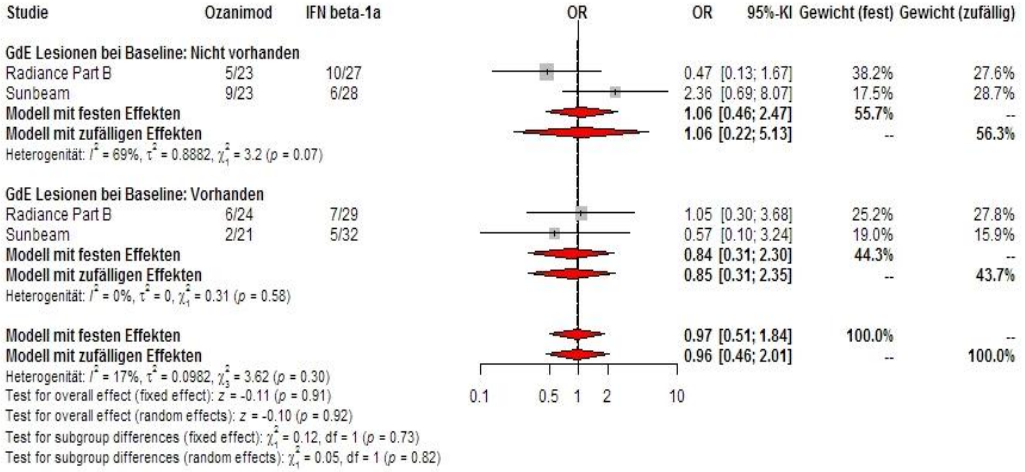

Abbildung 169: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

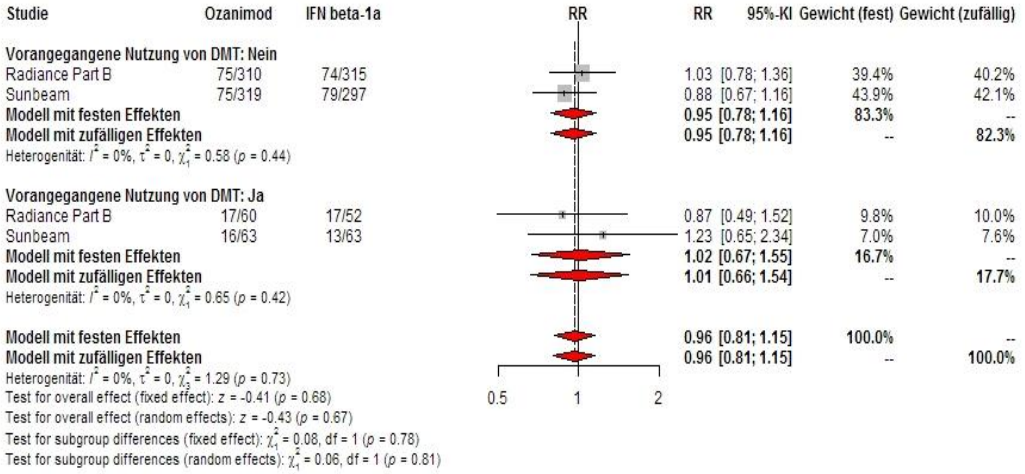

Abbildung 170: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

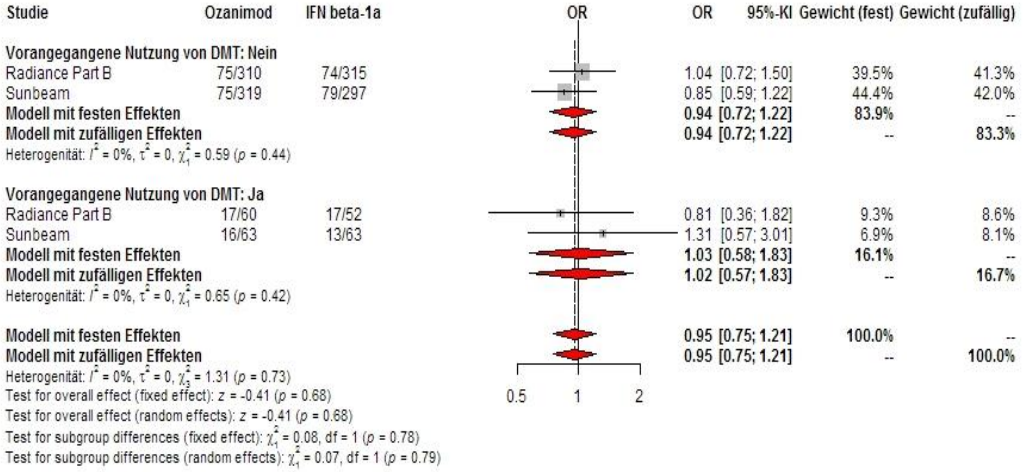

Abbildung 170: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Verschlechterung im SF-36-Summenscore MCS um ≥5 Punkte, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.3 Nebenwirkungen

1.3.1 Unerwünschte Ereignisse

1.3.1.1 Anteil der Patienten mit mindestens einem UE

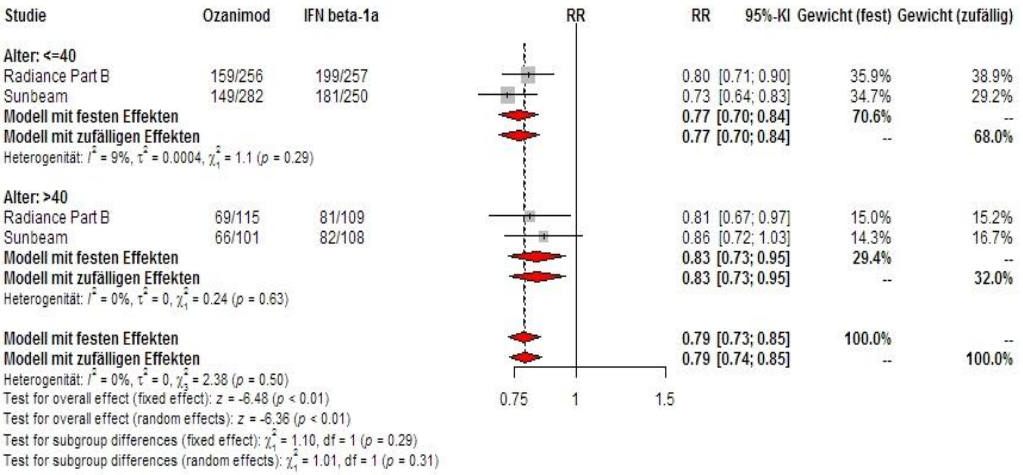

Abbildung 171: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

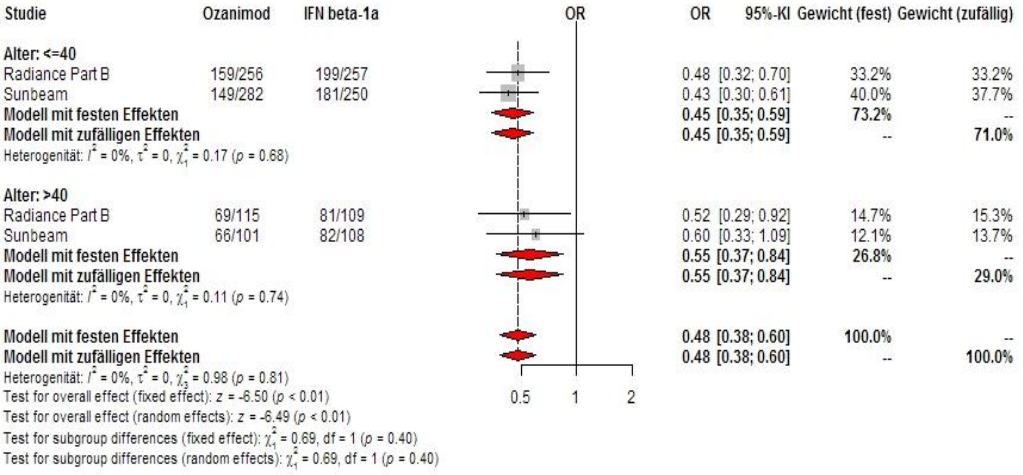

Abbildung 171: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

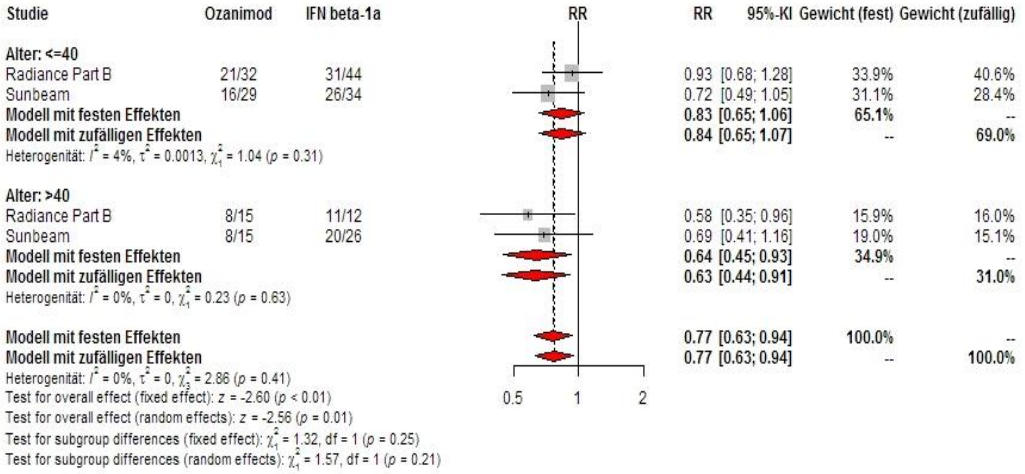

Abbildung 172: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

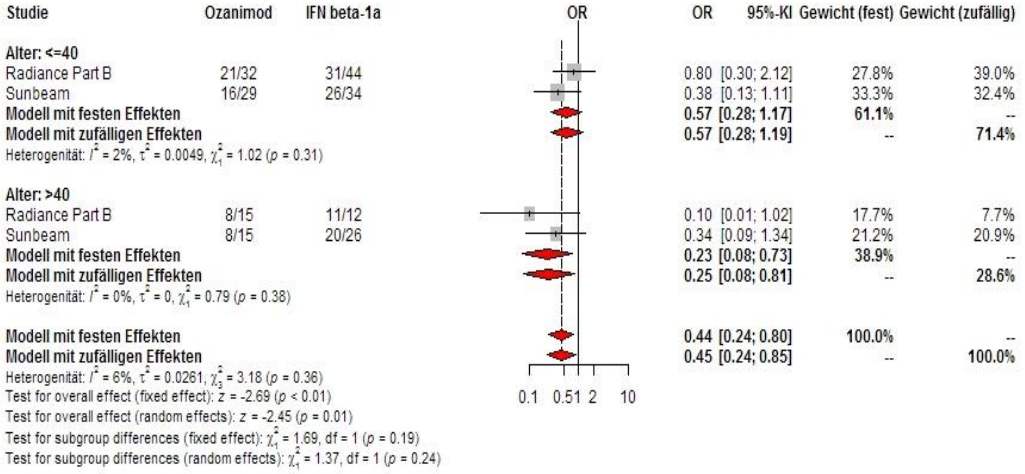

Abbildung 172: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

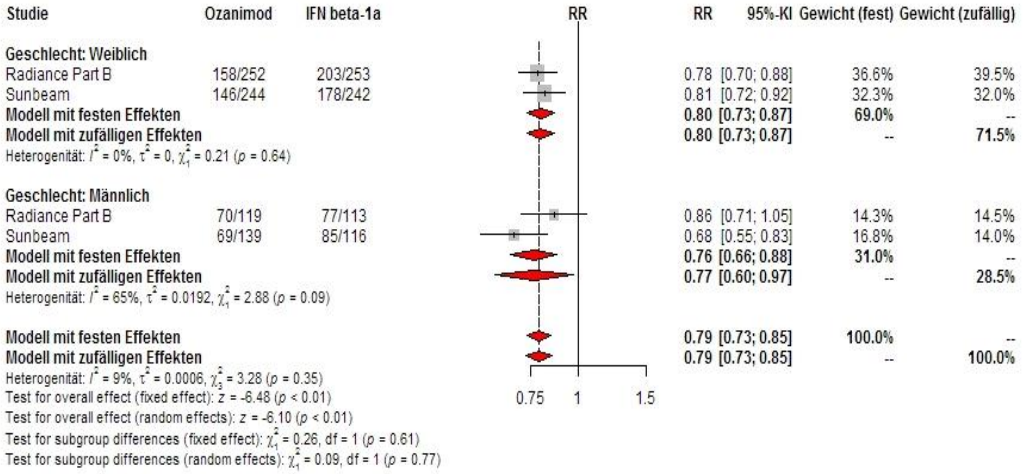

Abbildung 173: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

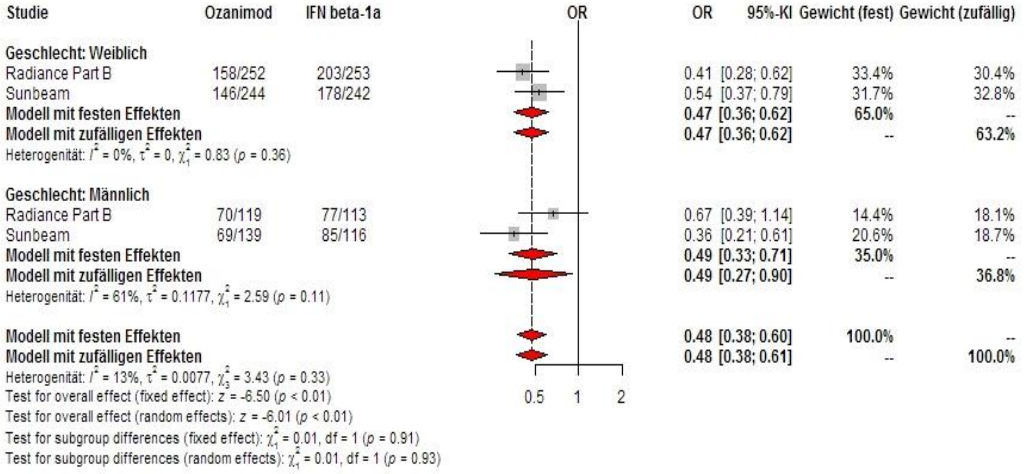

Abbildung 173: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

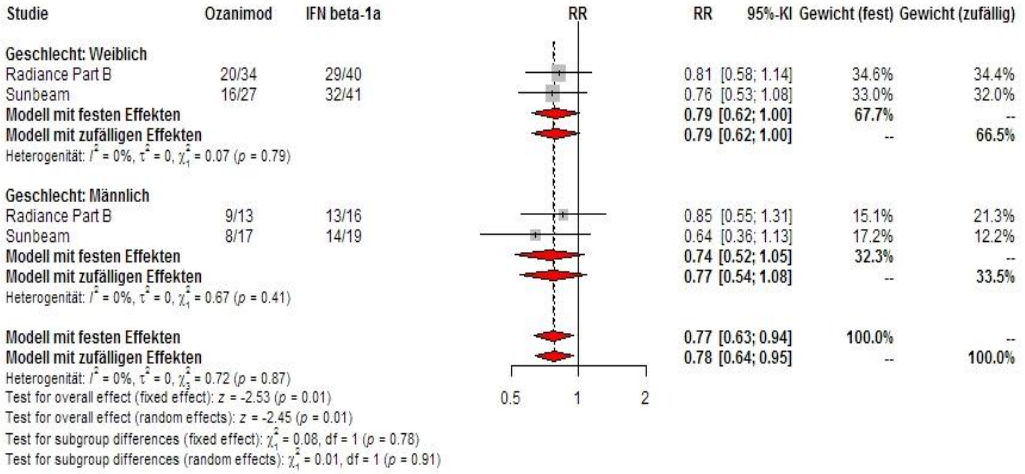

Abbildung 174: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

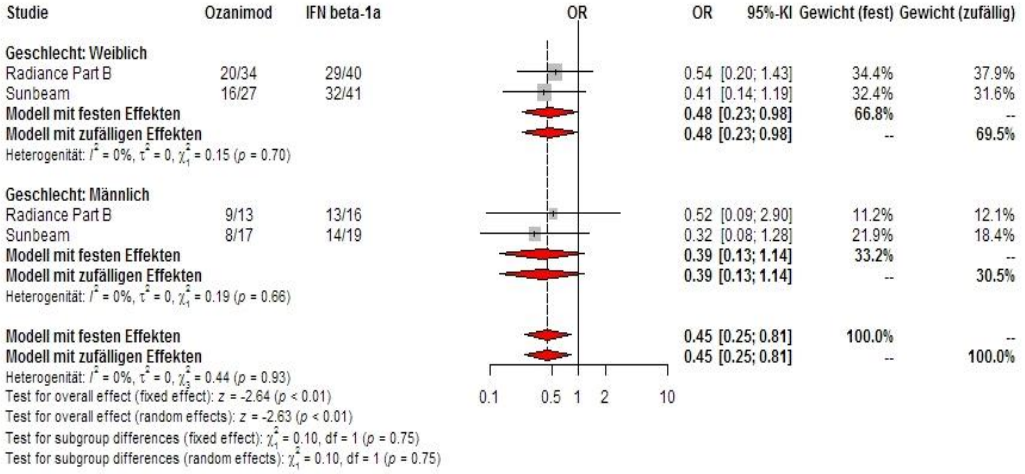

Abbildung 174: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

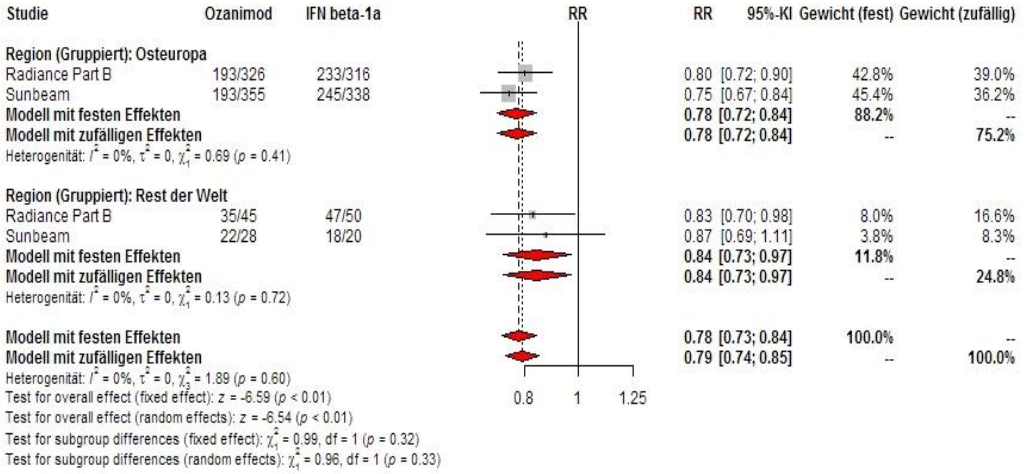

Abbildung 175: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

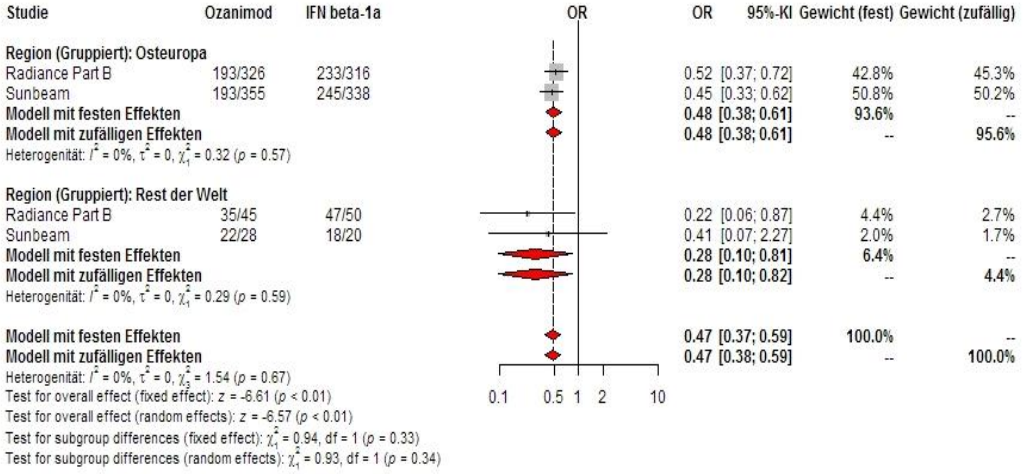

Abbildung 175: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

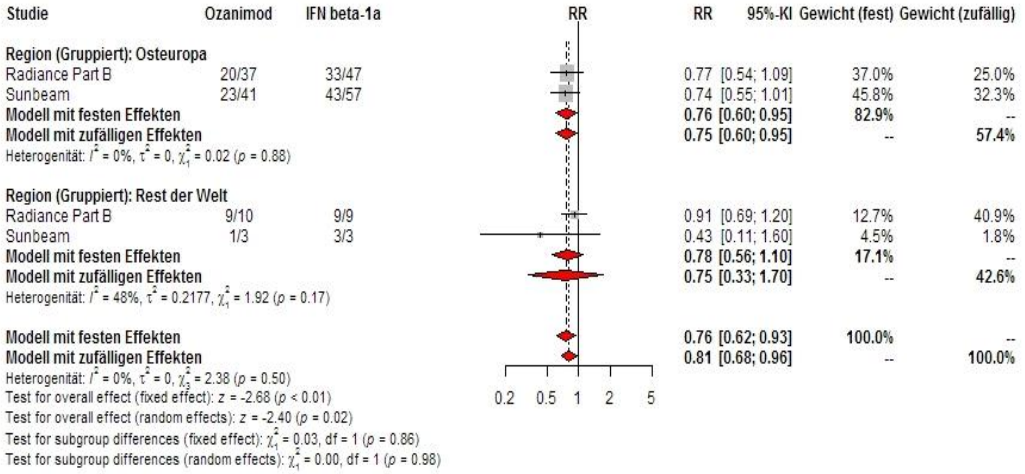

Abbildung 176: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

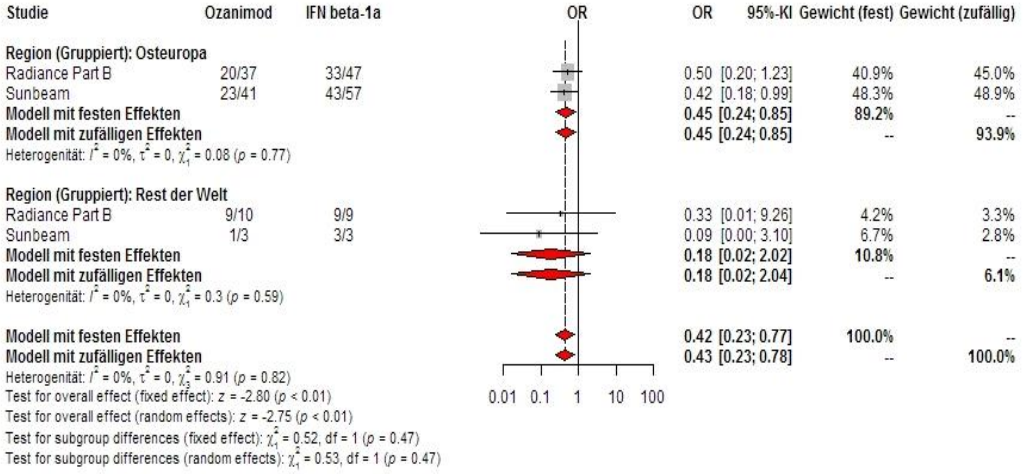

Abbildung 176: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

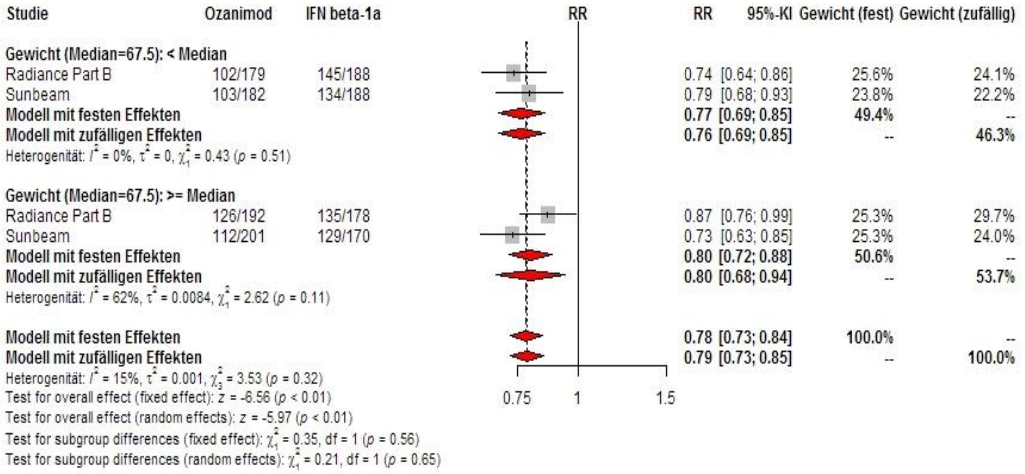

Abbildung 177: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

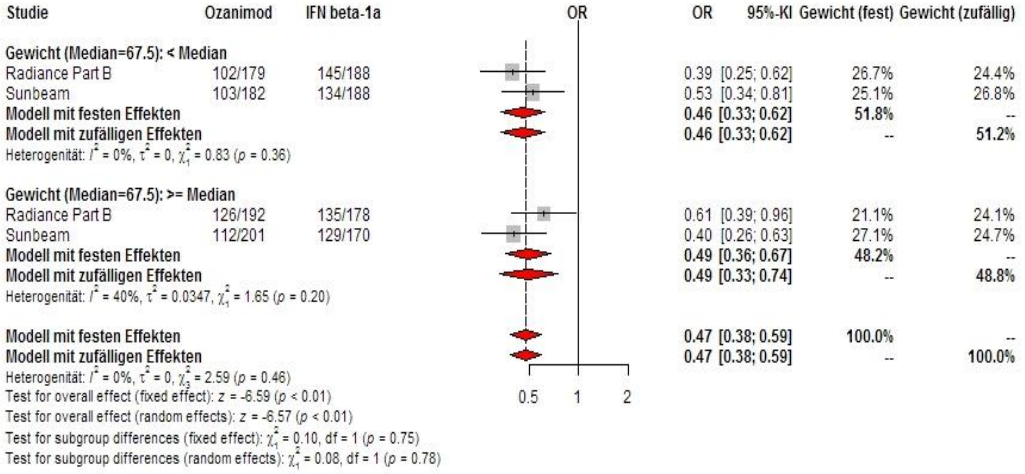

Abbildung 177: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

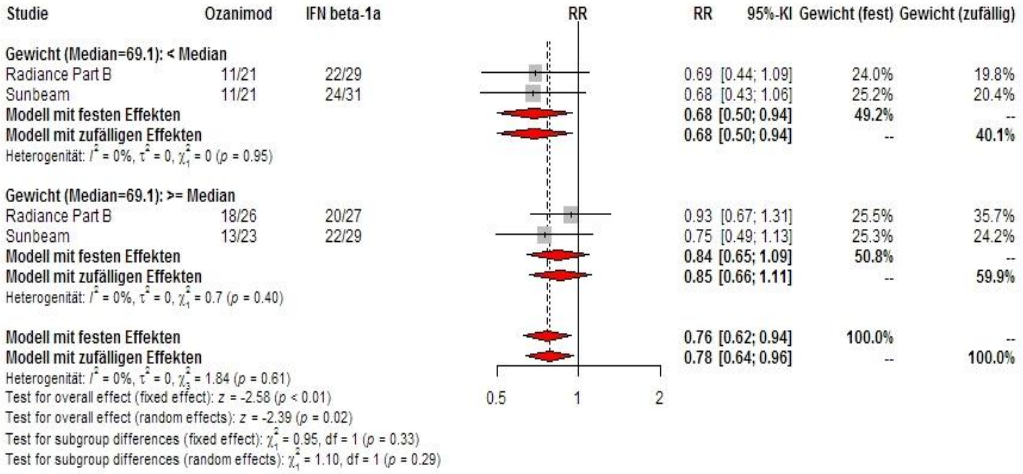

Abbildung 178: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

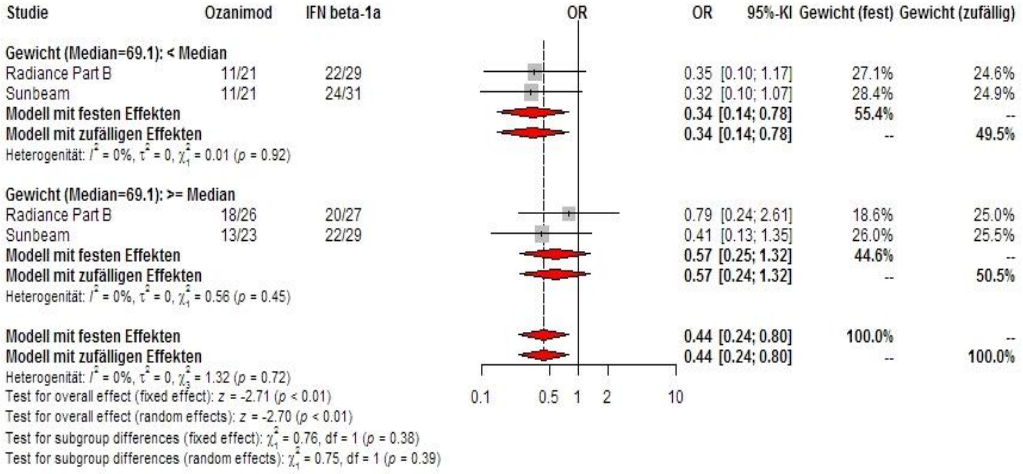

Abbildung 178: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

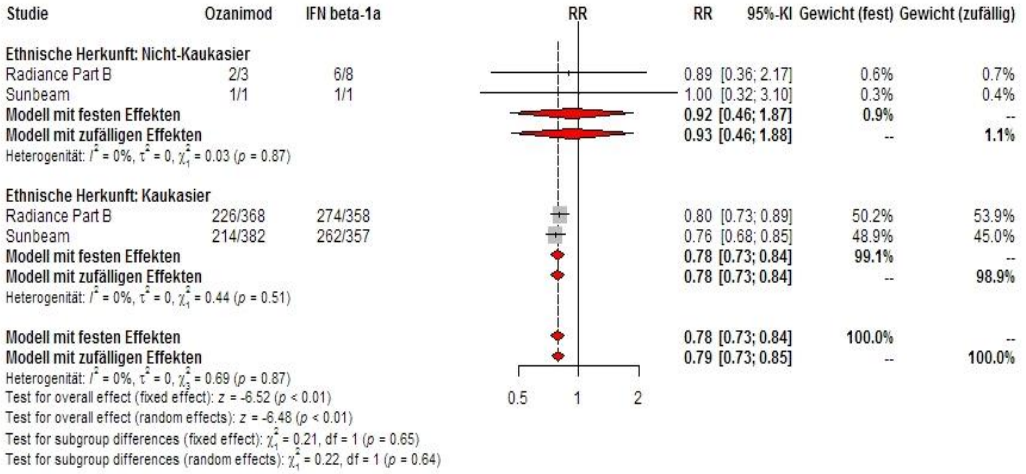

Abbildung 179: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

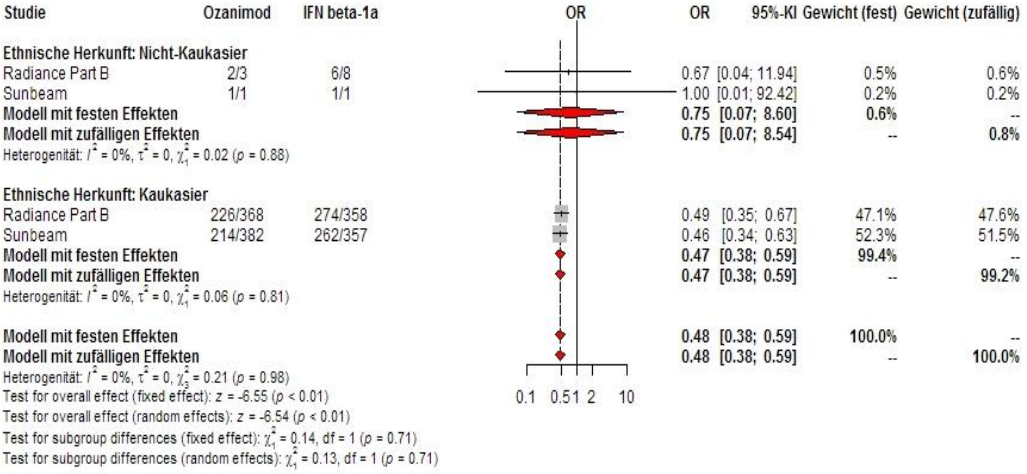

Abbildung 179: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

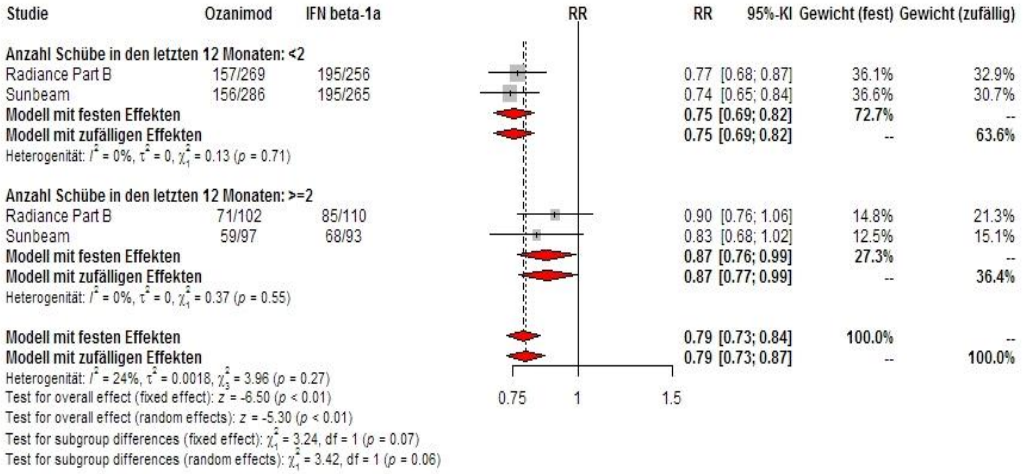

Abbildung 180: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

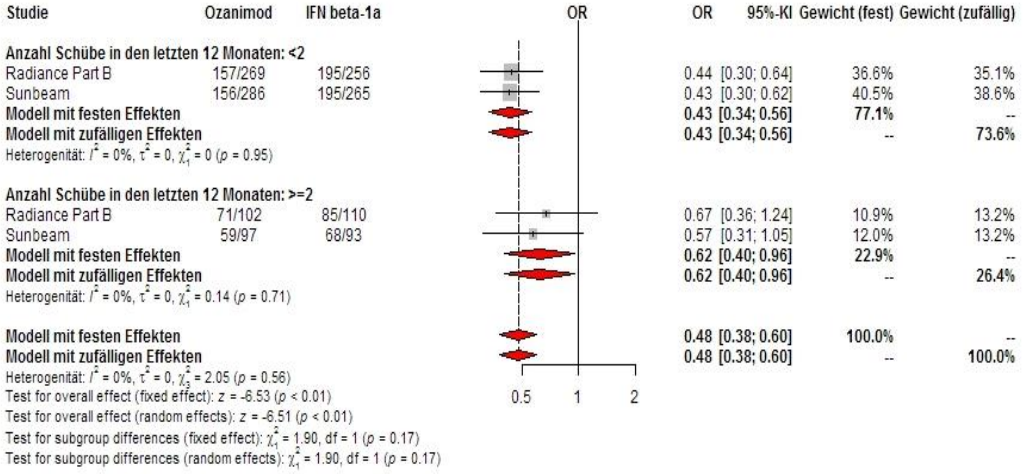

Abbildung 180: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

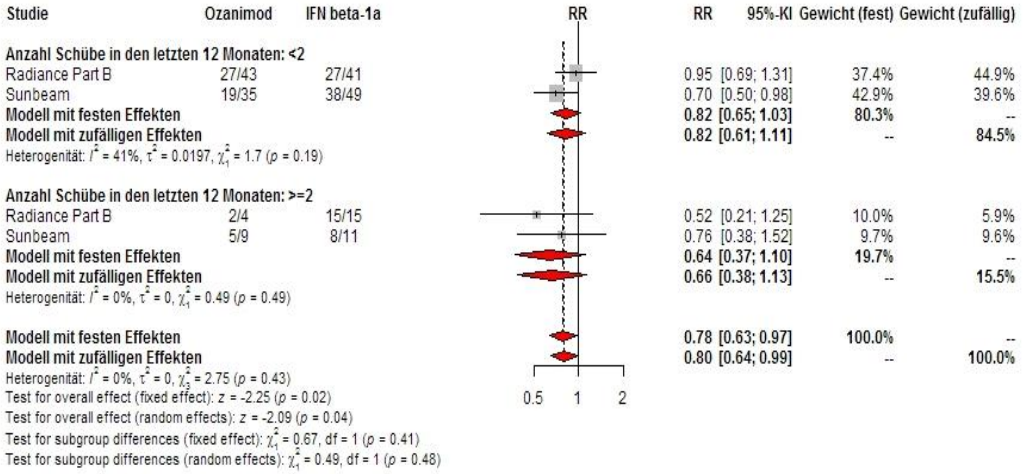

Abbildung 181: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

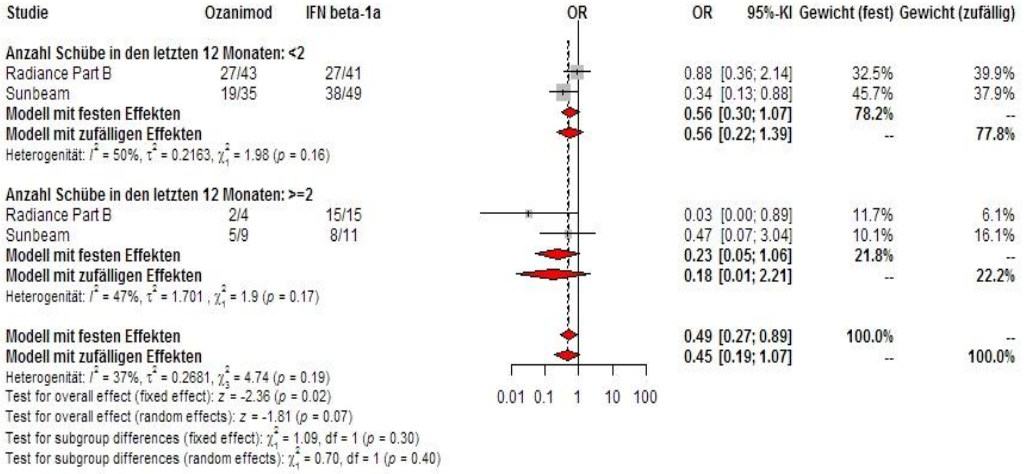

Abbildung 181: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

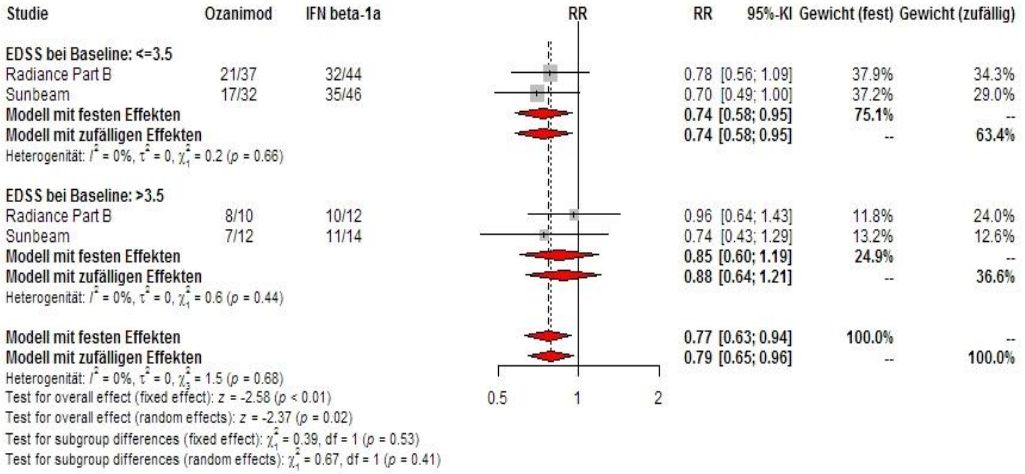

Abbildung 182: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

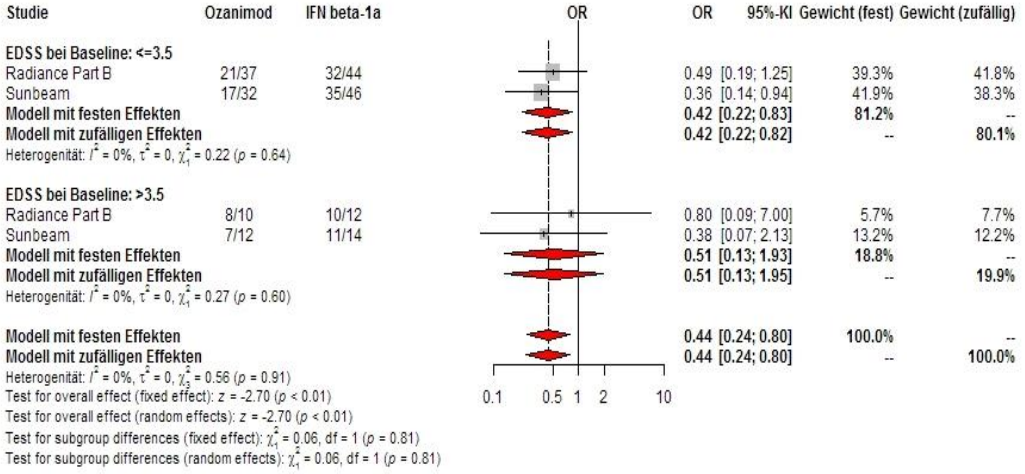

Abbildung 182: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

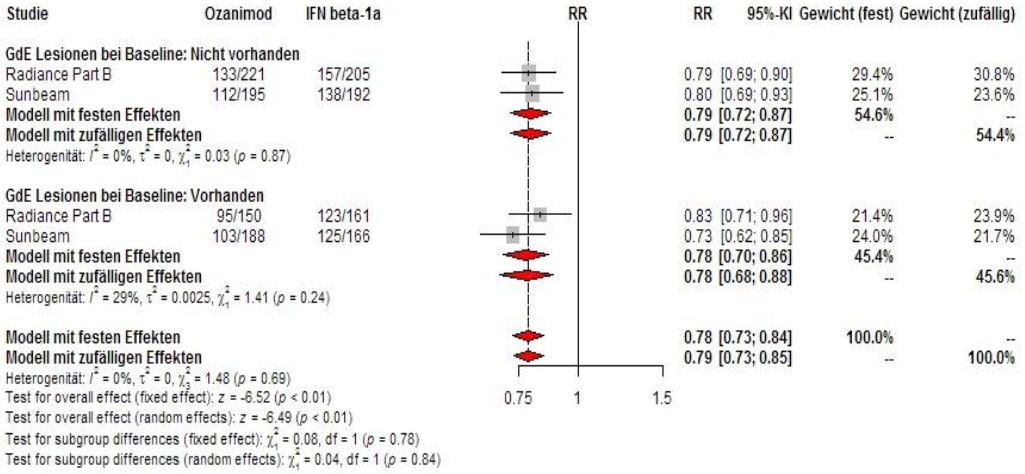

Abbildung 183: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

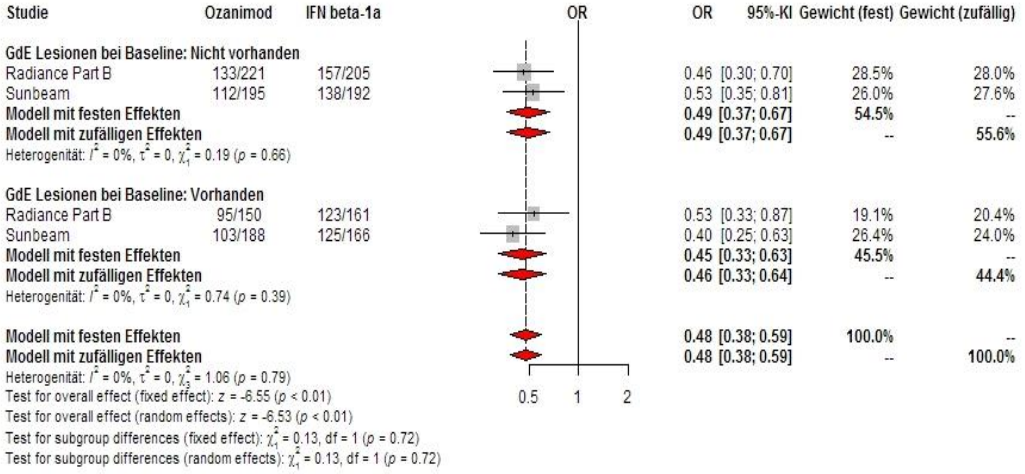

Abbildung 183: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

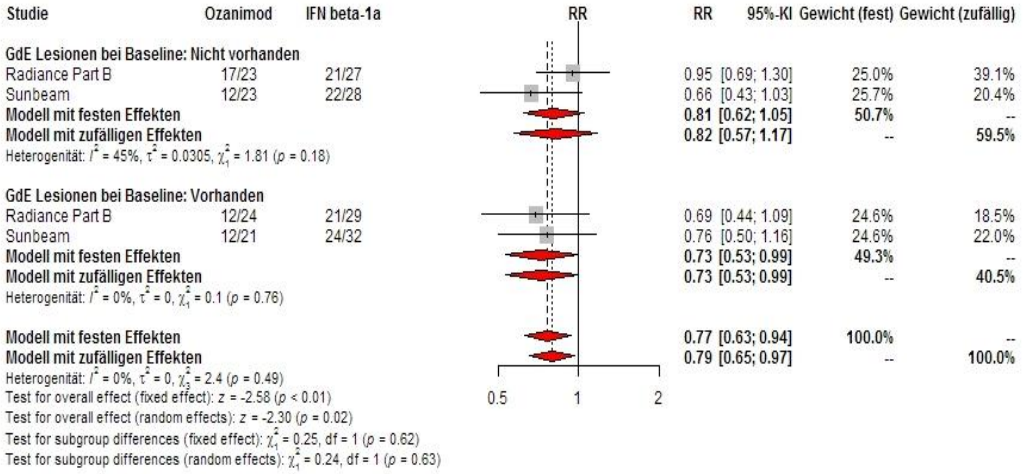

Abbildung 184: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

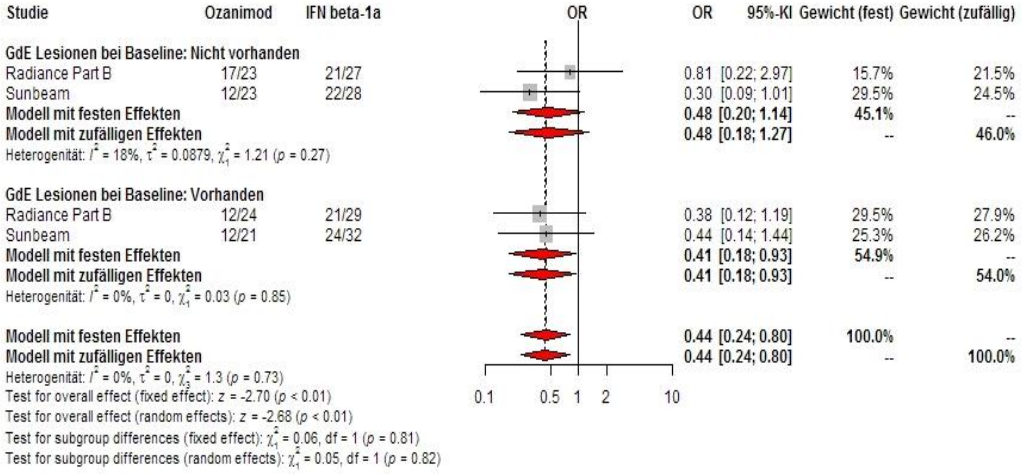

Abbildung 184: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

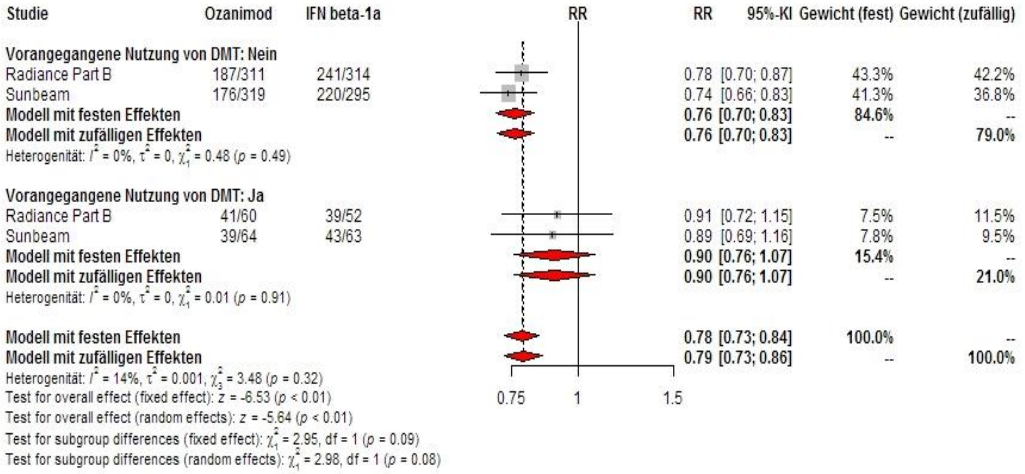

Abbildung 185: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

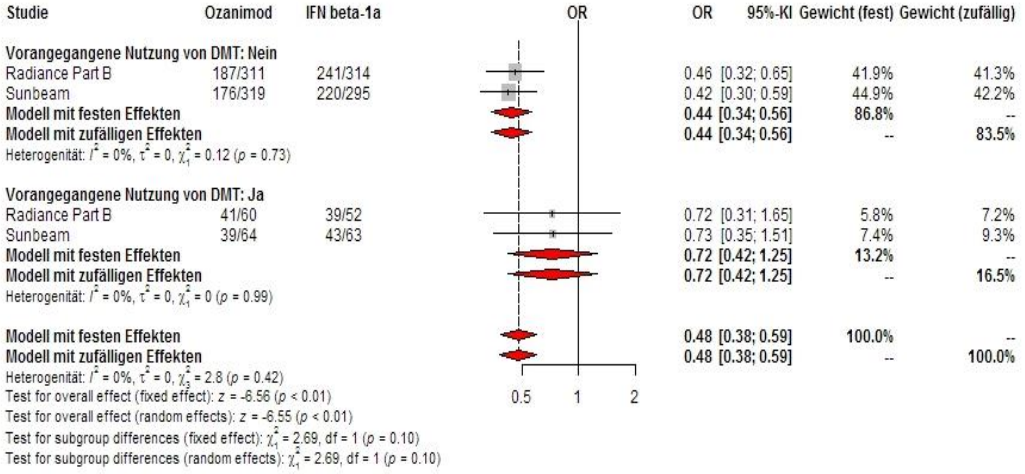

Abbildung 185: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Jegliche UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.3.1.2 Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, differenziert nach SOC

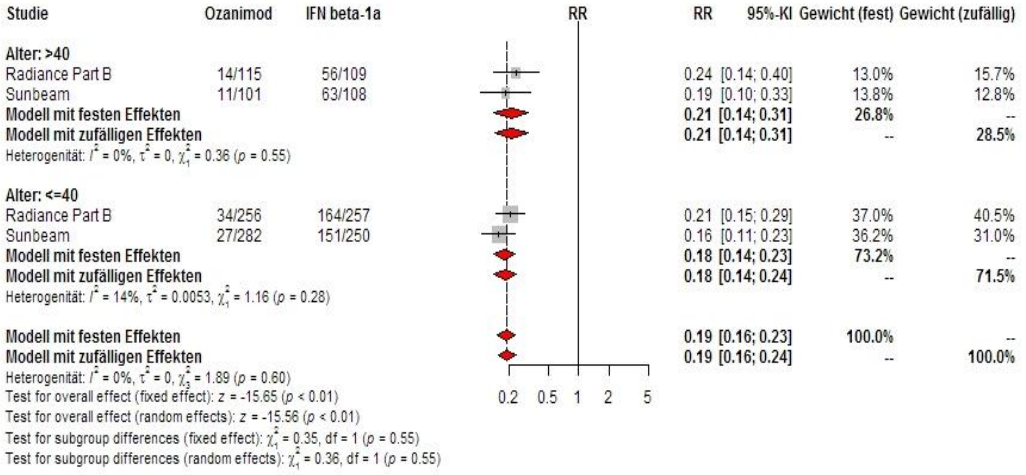

Abbildung 186: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

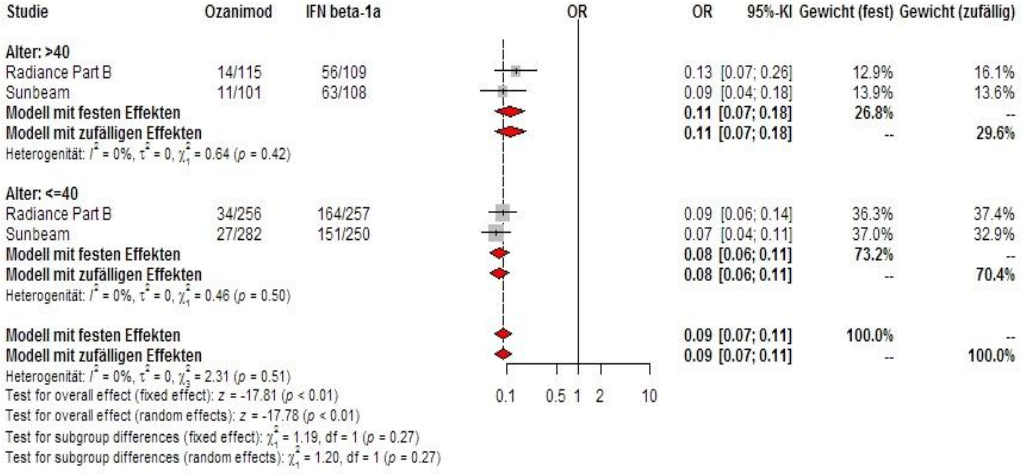

Abbildung 186: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

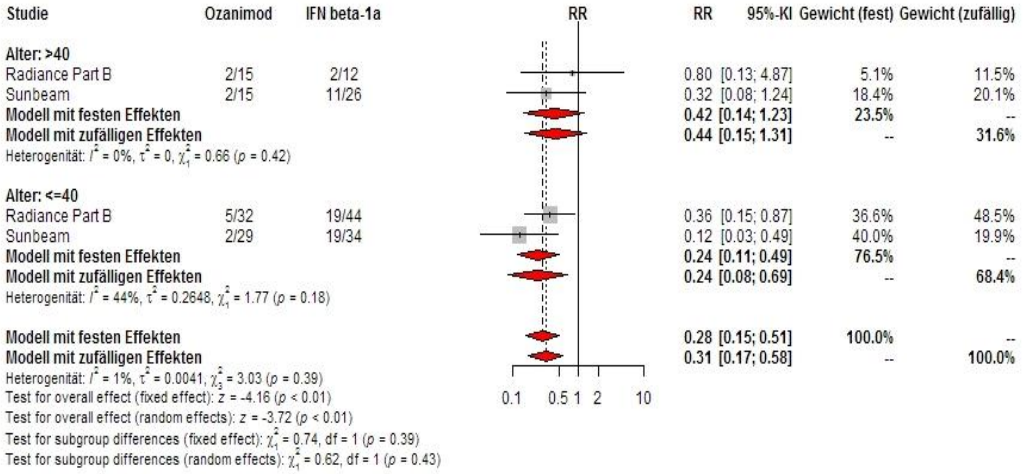

Abbildung 187: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

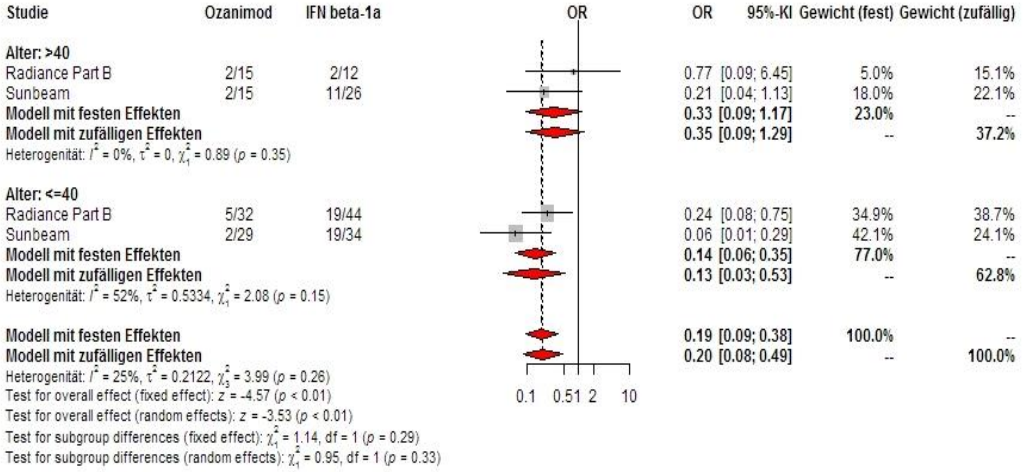

Abbildung 187: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

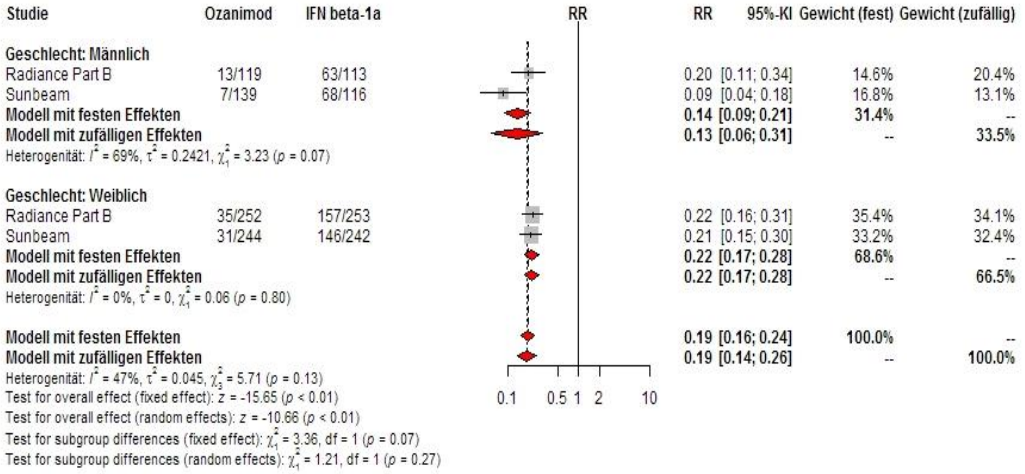

Abbildung 188: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

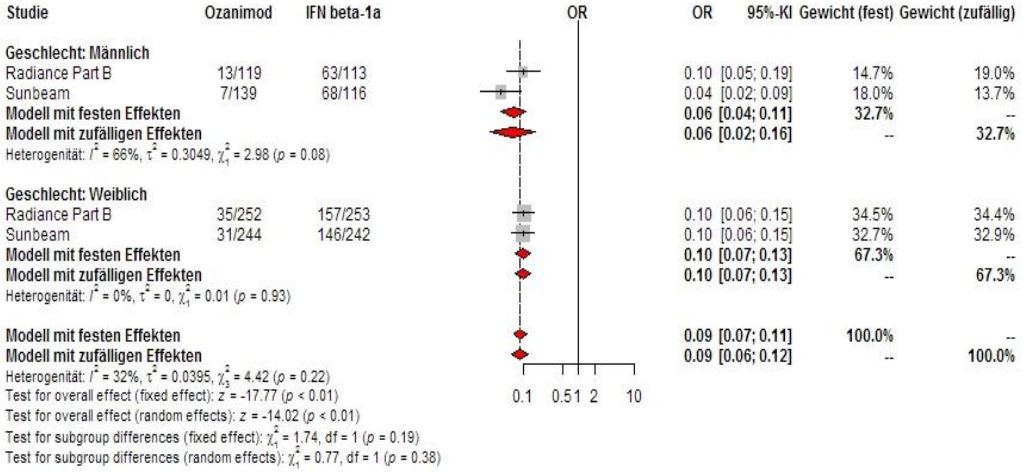

Abbildung 188: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

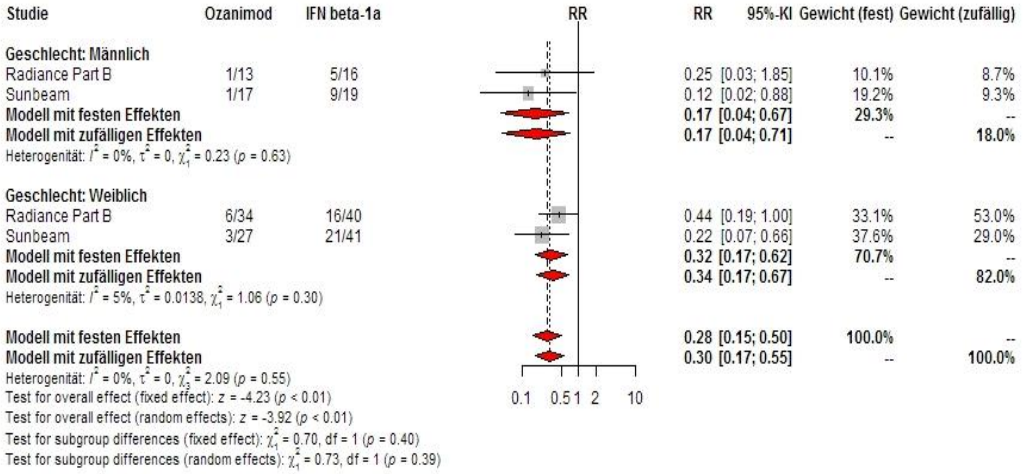

Abbildung 189: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

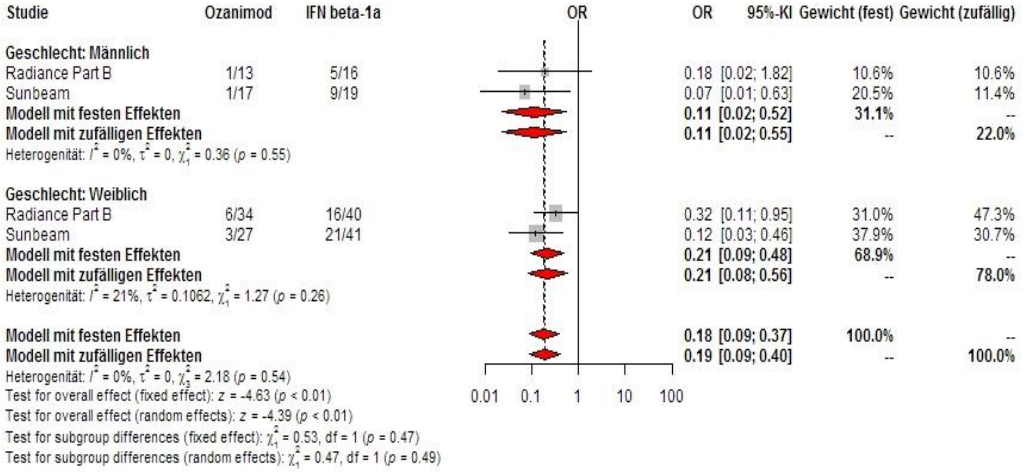

Abbildung 189: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

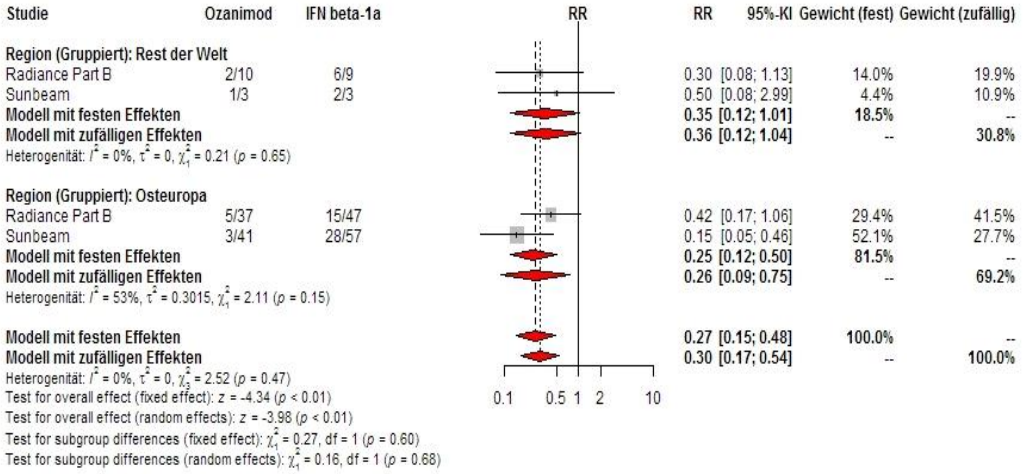

Abbildung 190: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

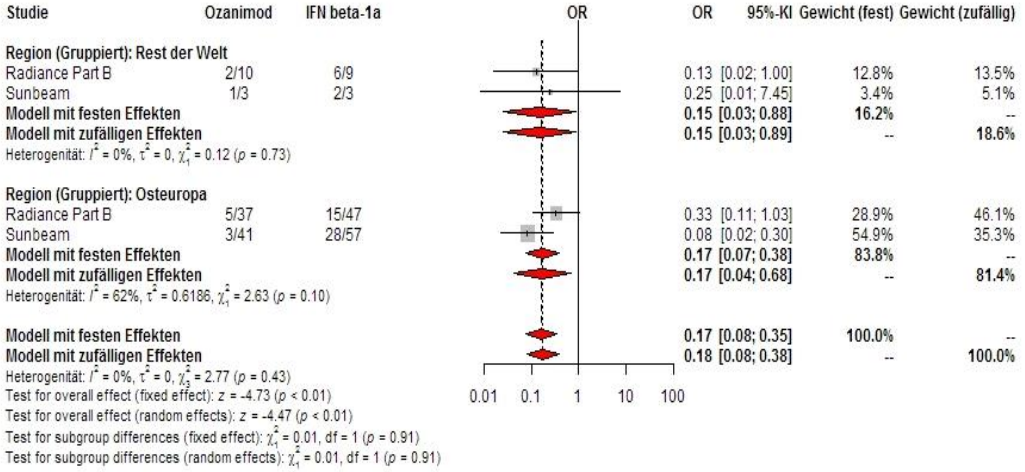

Abbildung 190: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

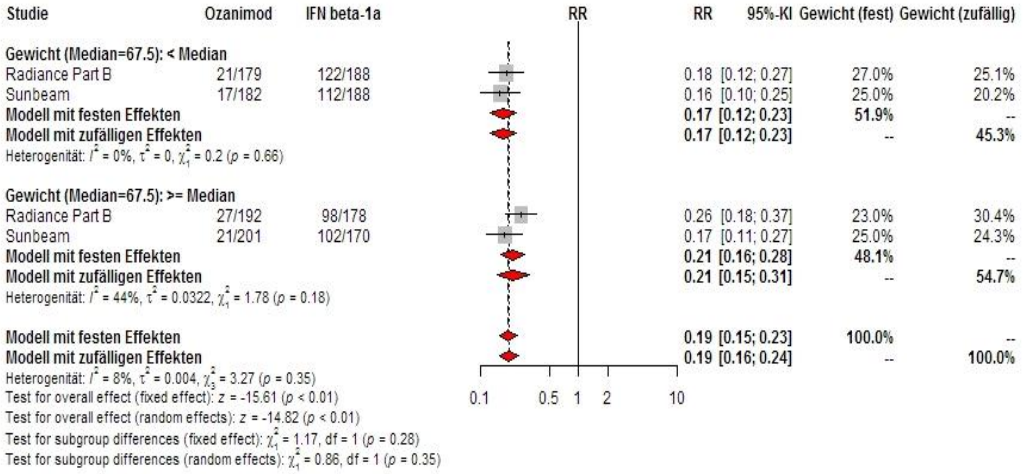

Abbildung 191: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

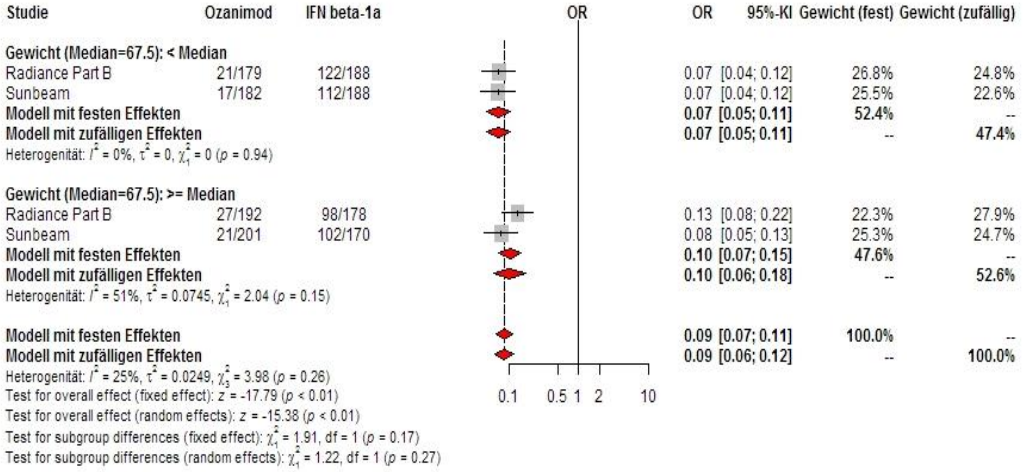

Abbildung 191: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

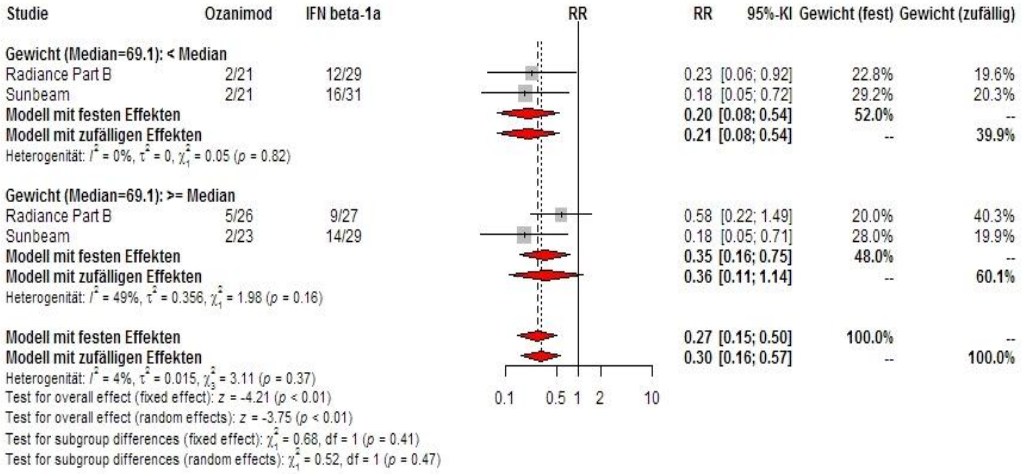

Abbildung 192: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

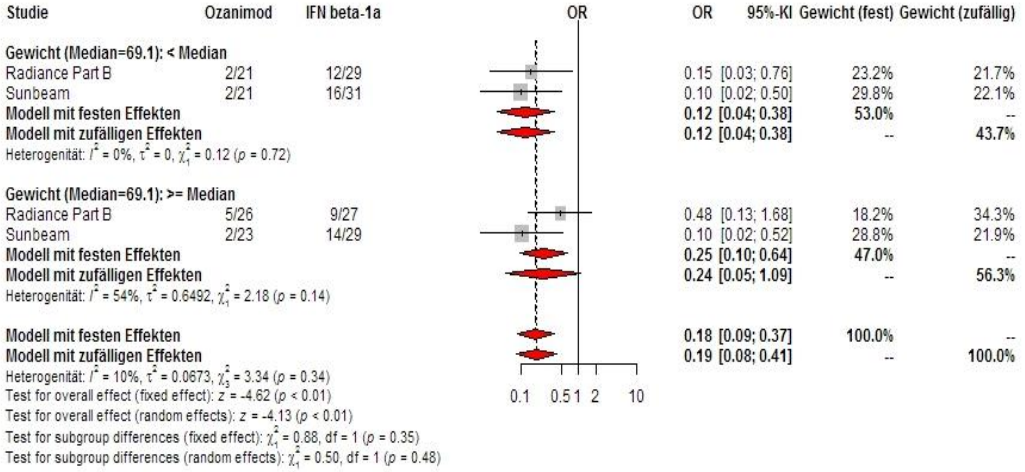

Abbildung 192: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

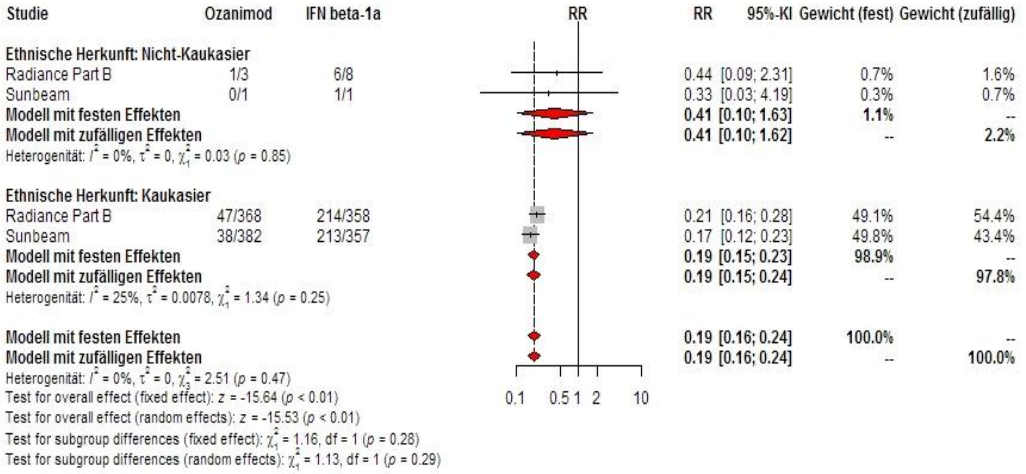

Abbildung 193: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

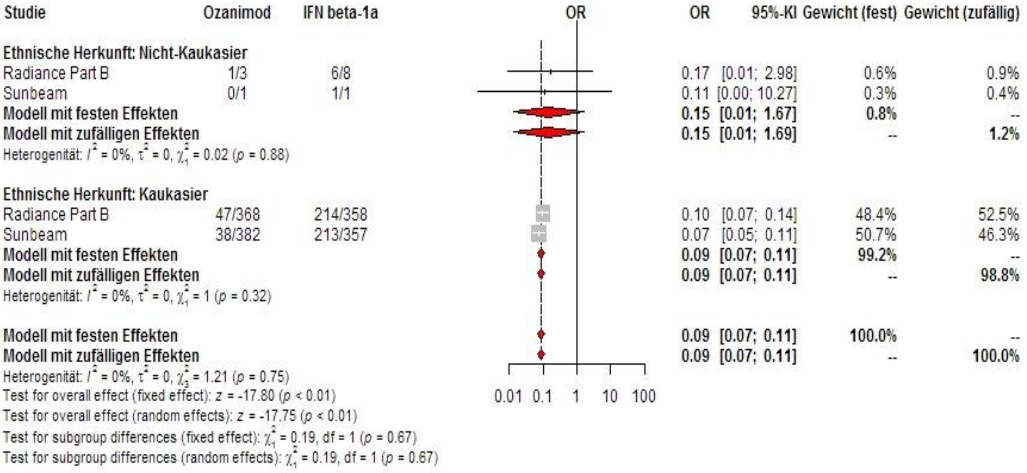

Abbildung 193: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

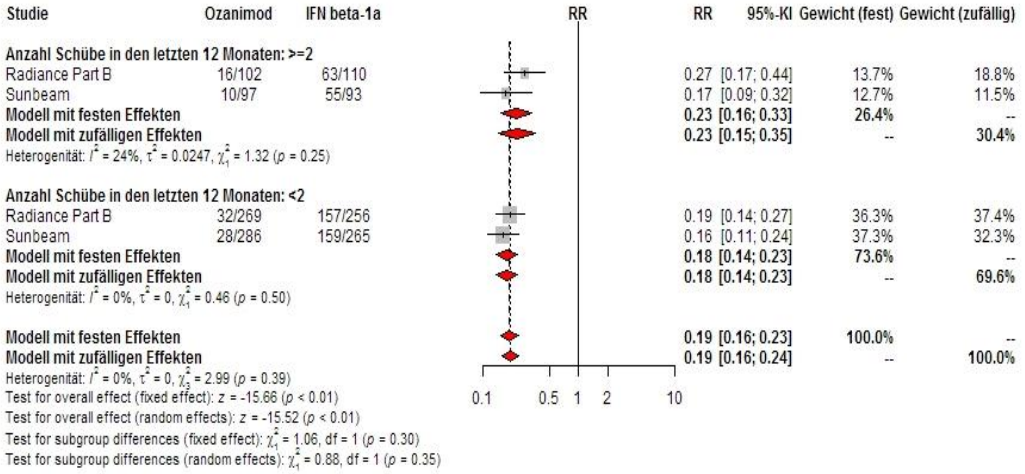

Abbildung 194: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

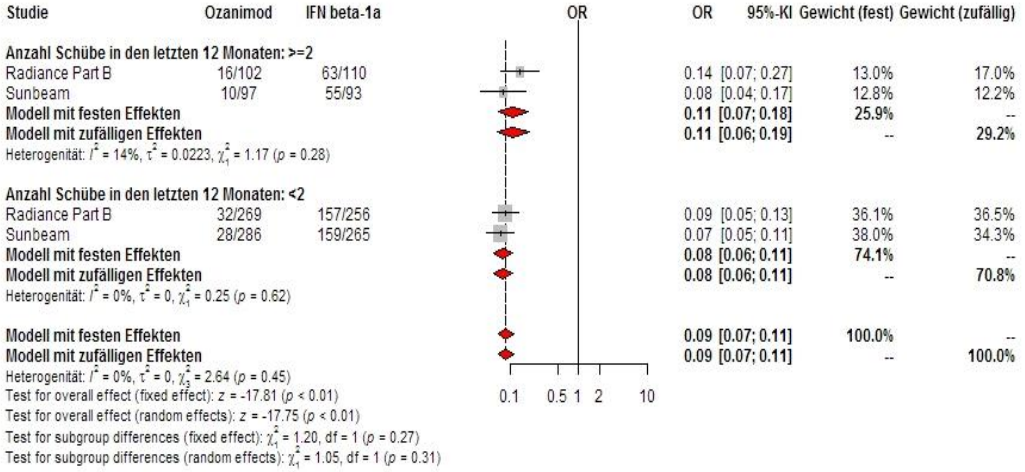

Abbildung 194: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

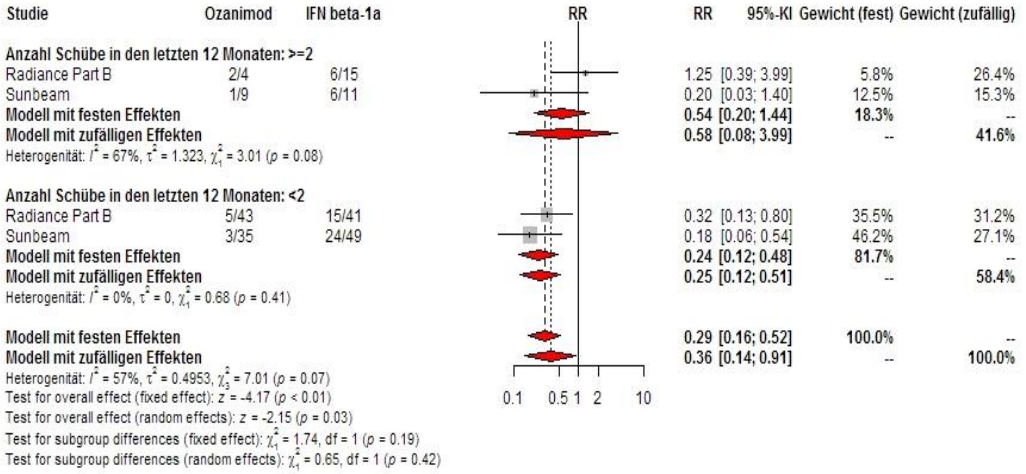

Abbildung 195: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

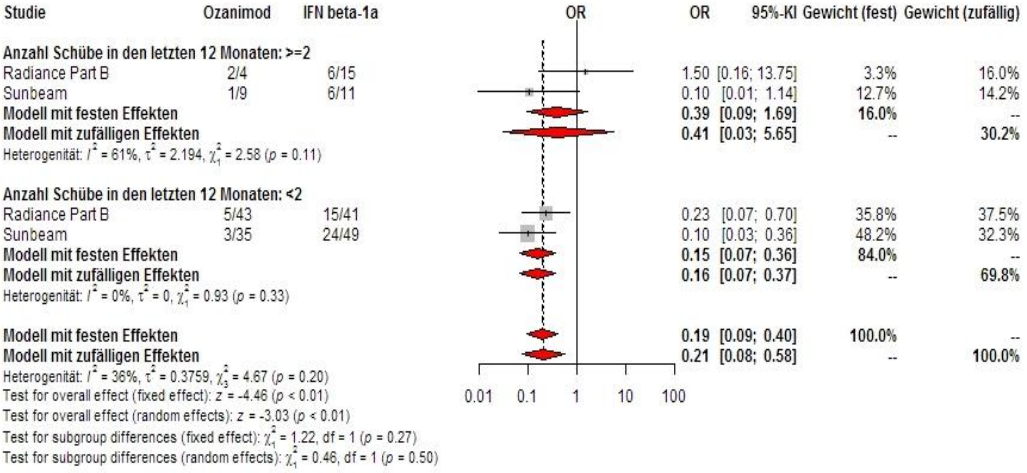

Abbildung 195: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

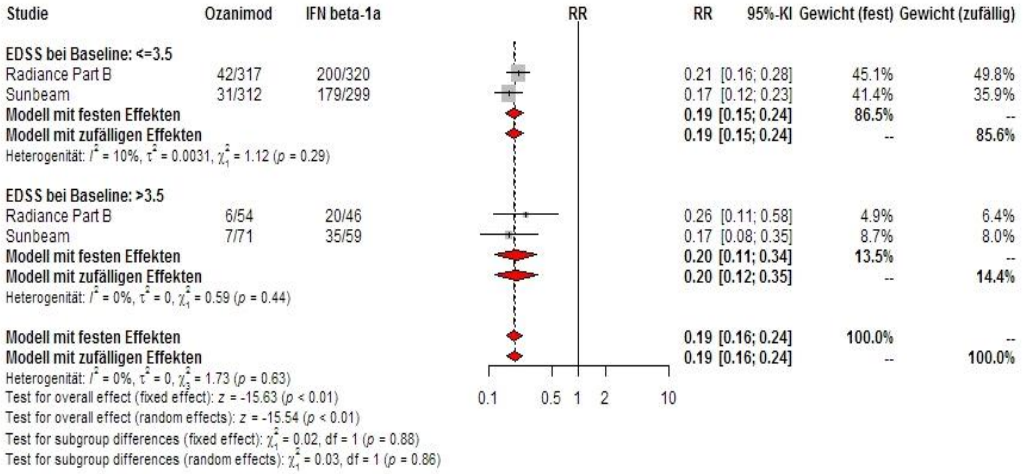

Abbildung 196: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

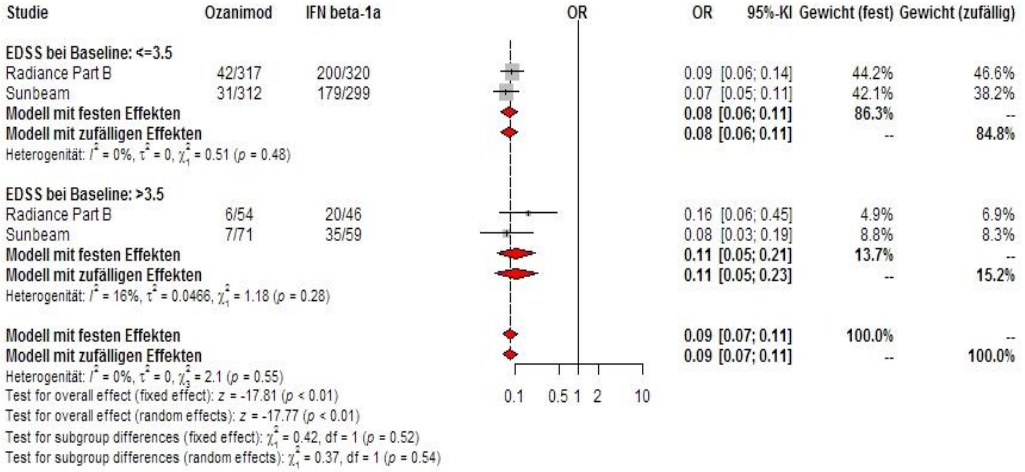

Abbildung 196: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

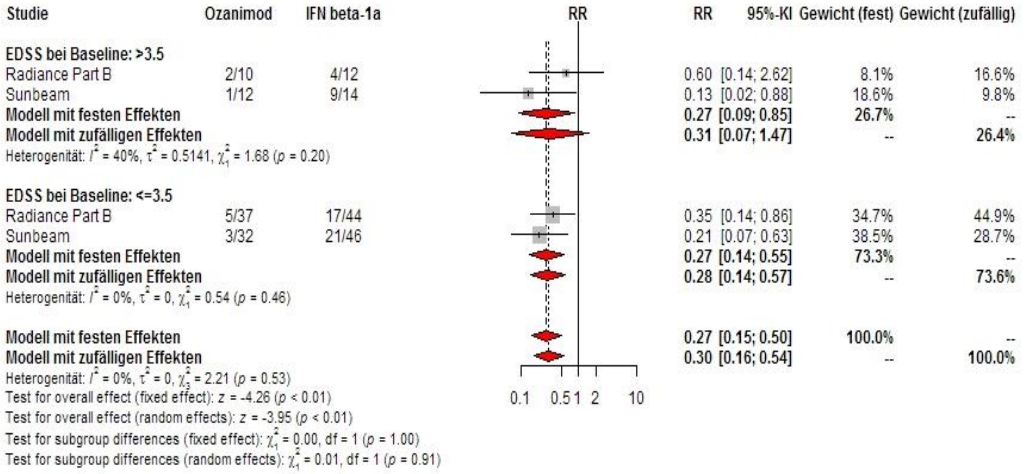

Abbildung 197: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

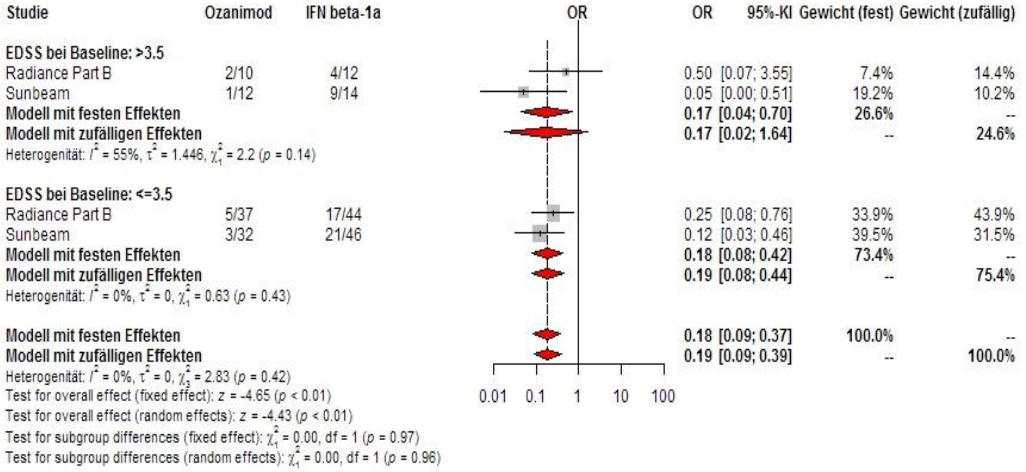

Abbildung 197: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

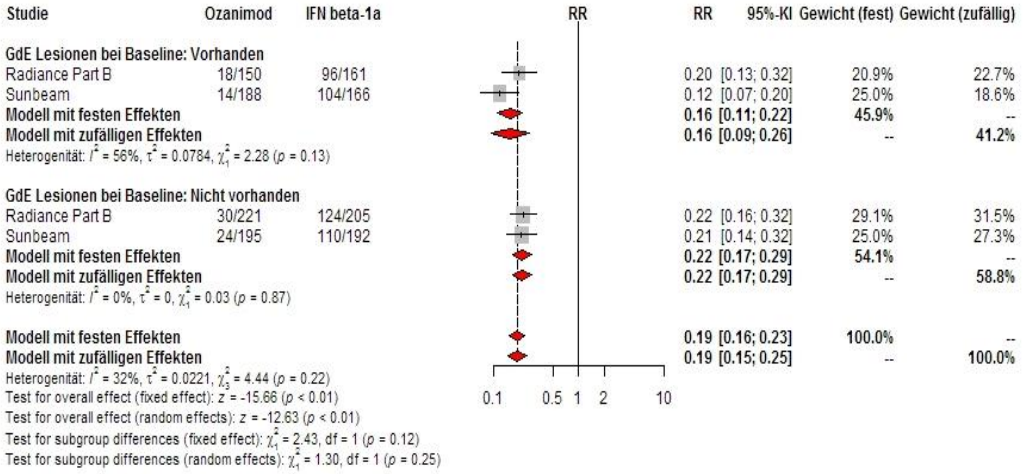

Abbildung 198: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

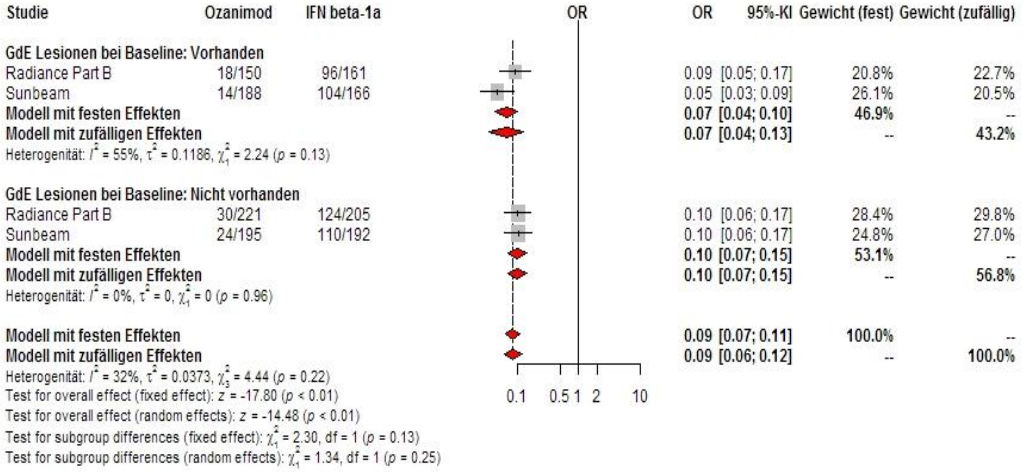

Abbildung 198: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

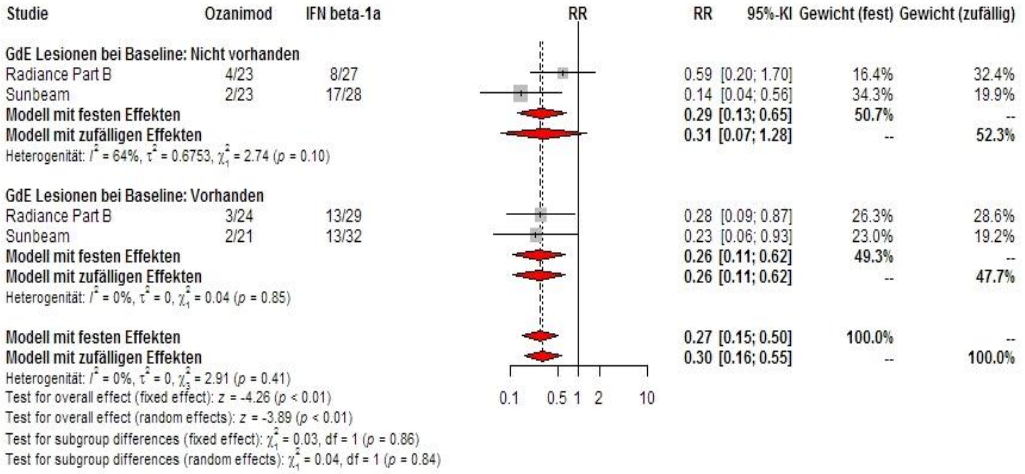

Abbildung 199: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

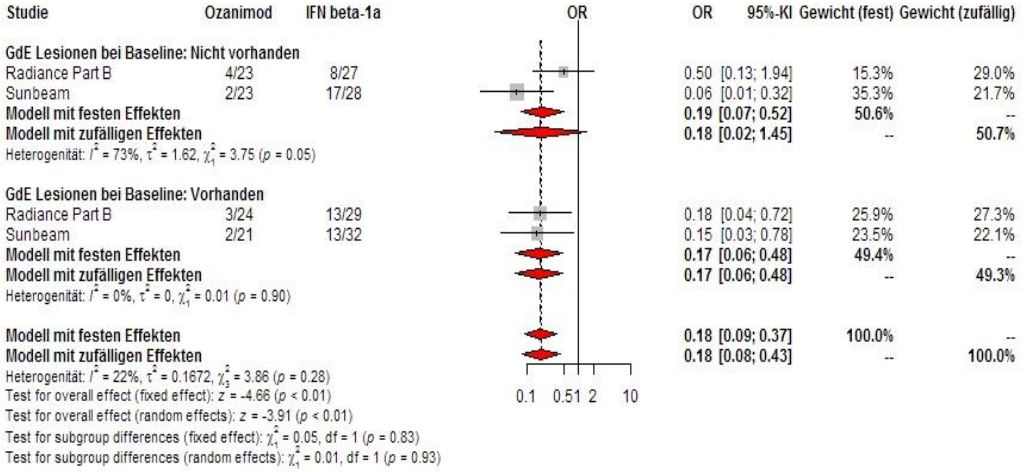

Abbildung 199: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

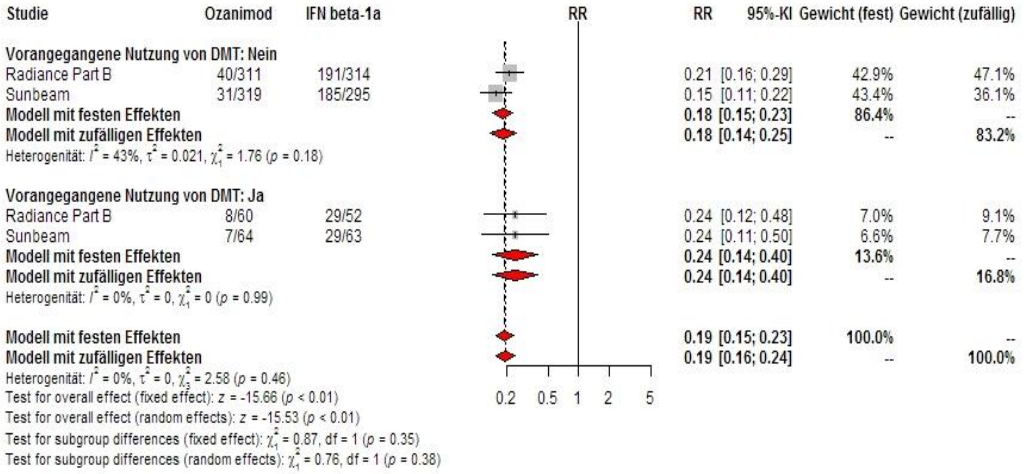

Abbildung 200: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

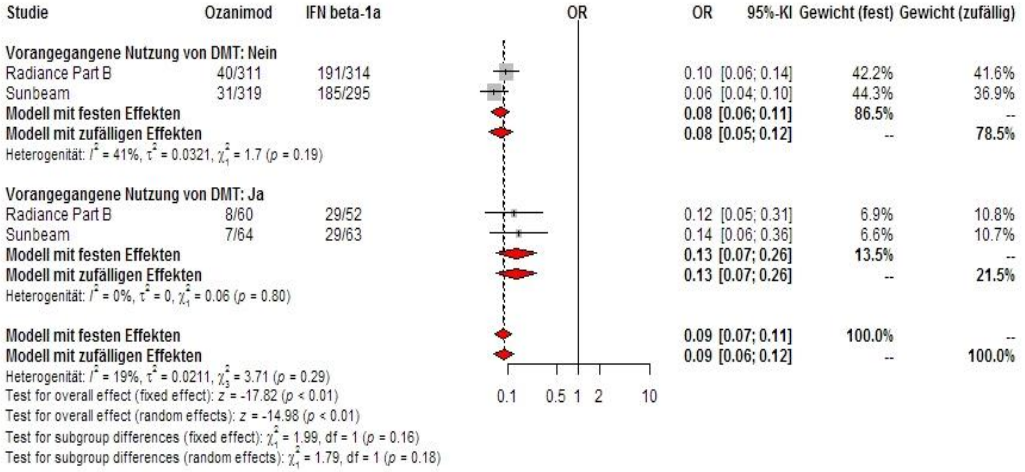

Abbildung 200: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

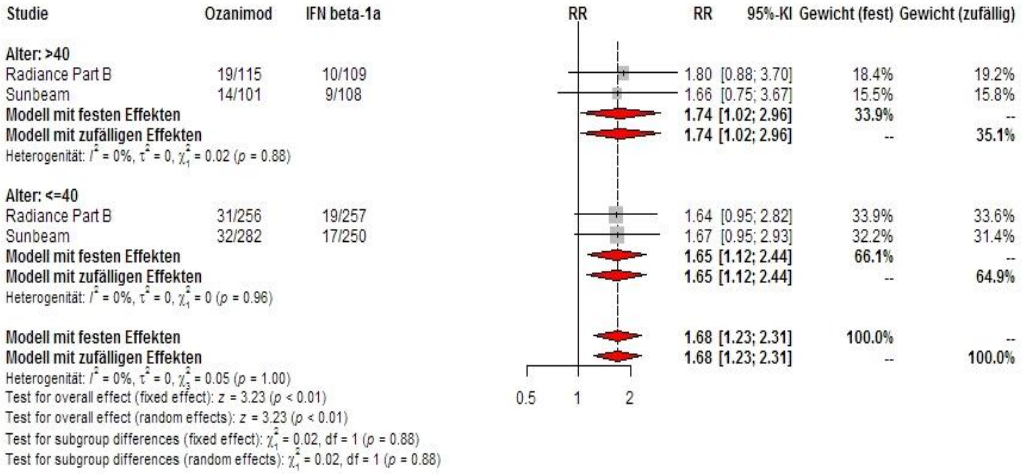

Abbildung 201: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

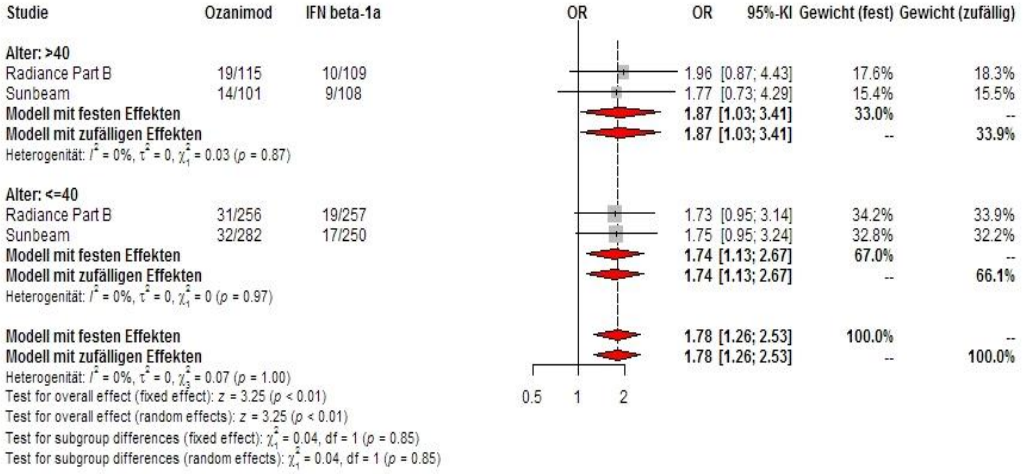

Abbildung 201: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

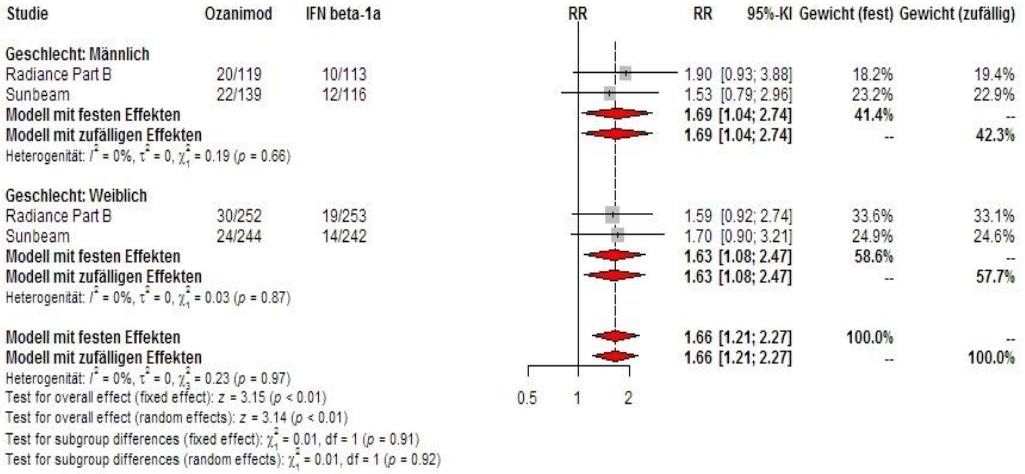

Abbildung 202: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

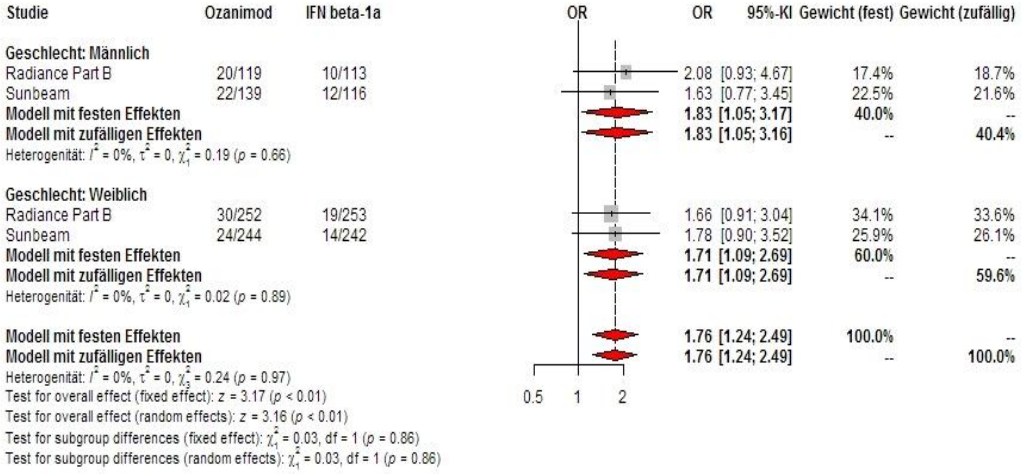

Abbildung 202: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

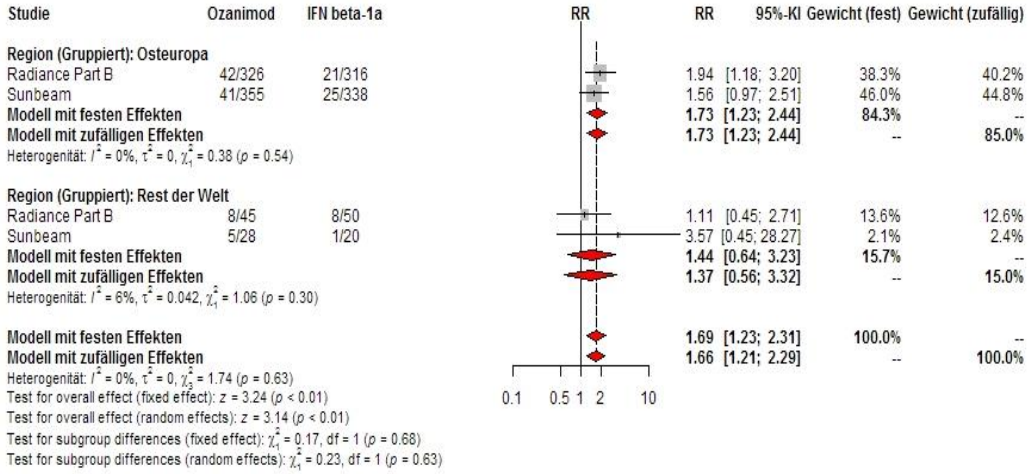

Abbildung 203: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

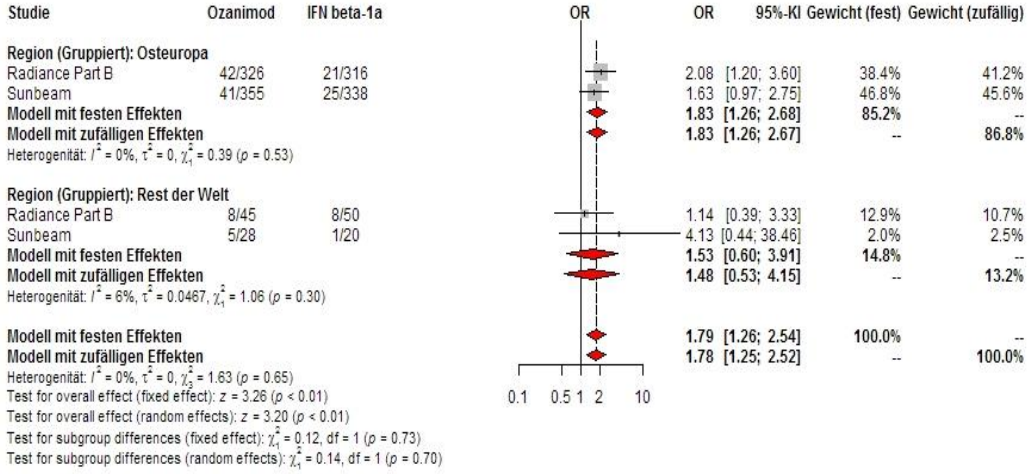

Abbildung 203: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

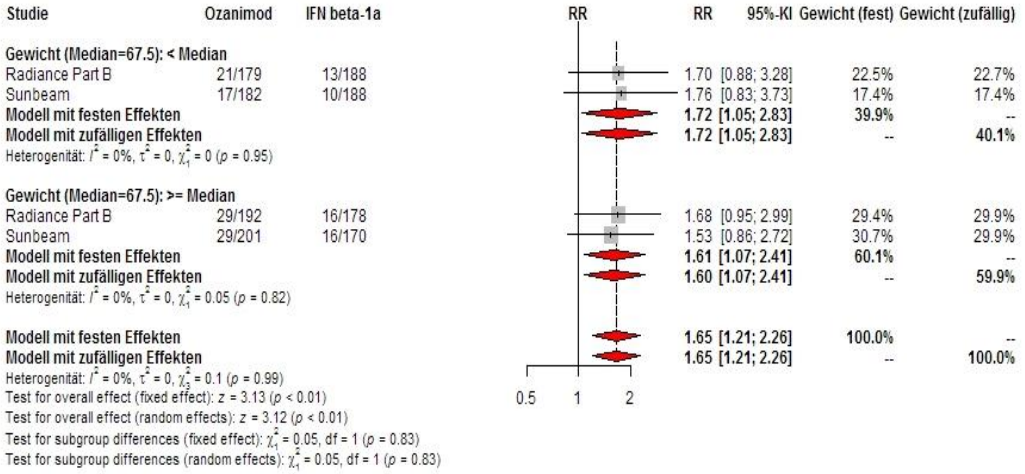

Abbildung 204: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

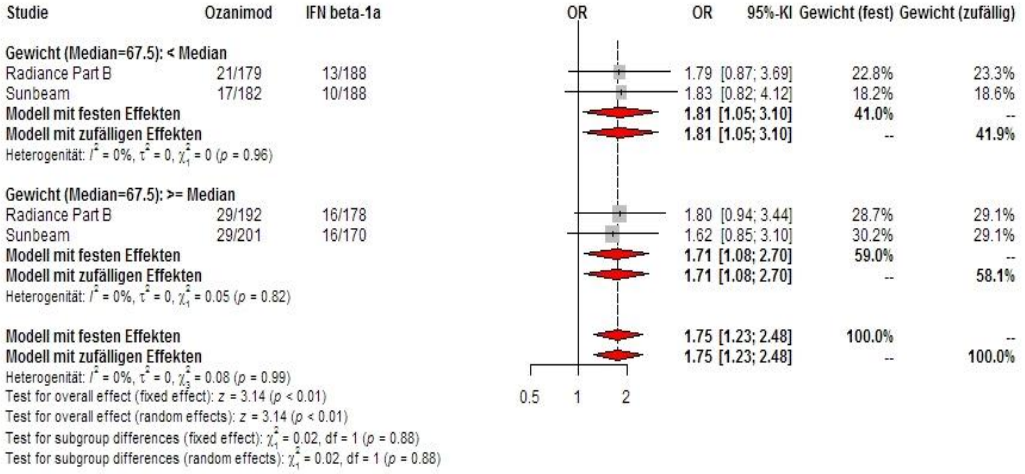

Abbildung 204: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

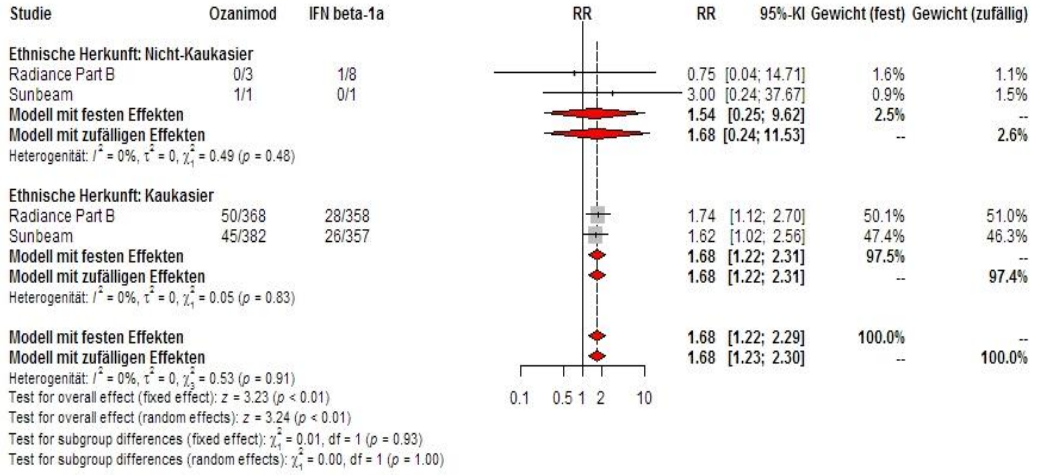

Abbildung 205: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

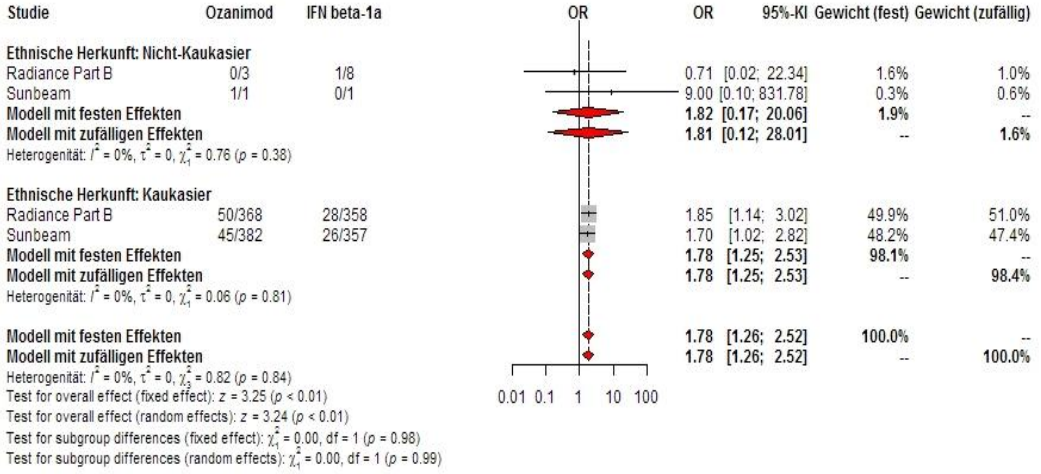

Abbildung 205: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

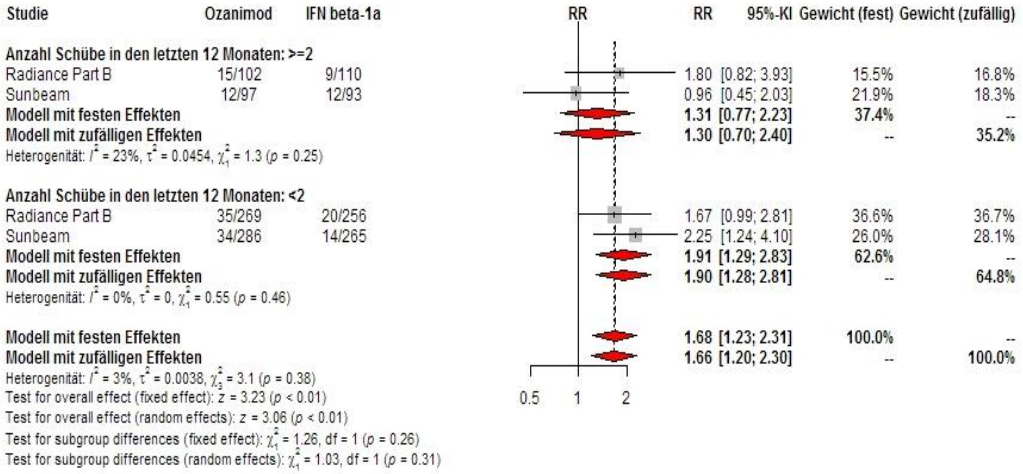

Abbildung 206: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

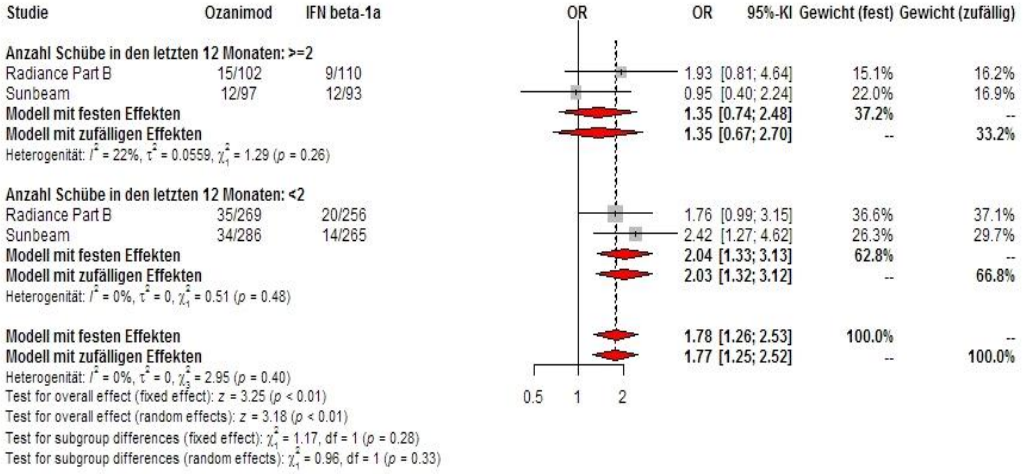

Abbildung 206: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

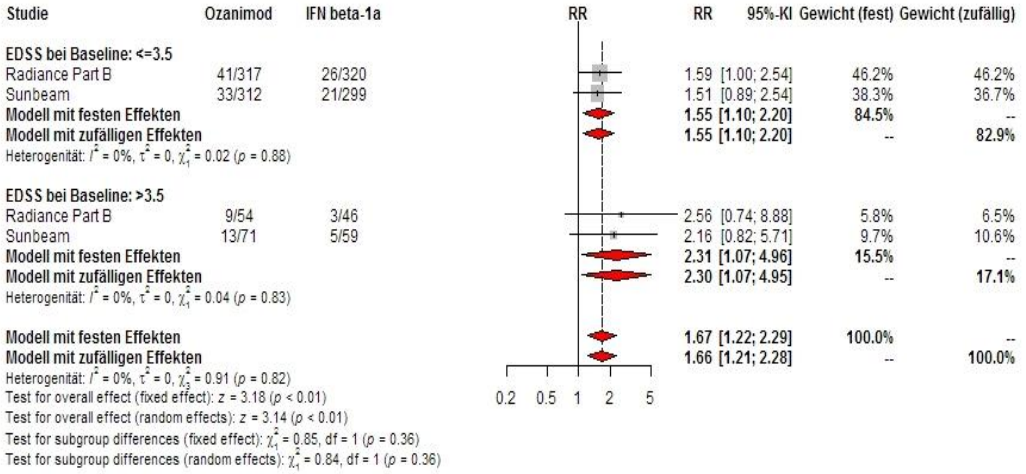

Abbildung 207: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

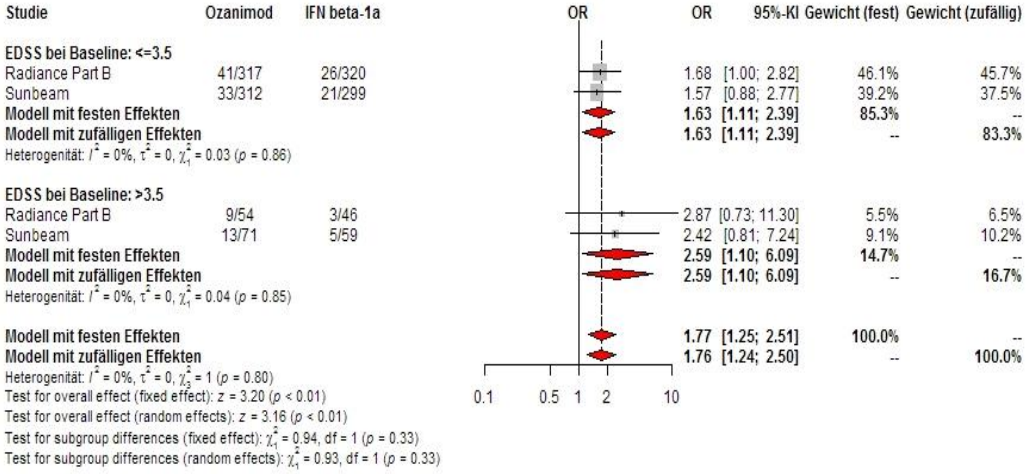

Abbildung 207: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

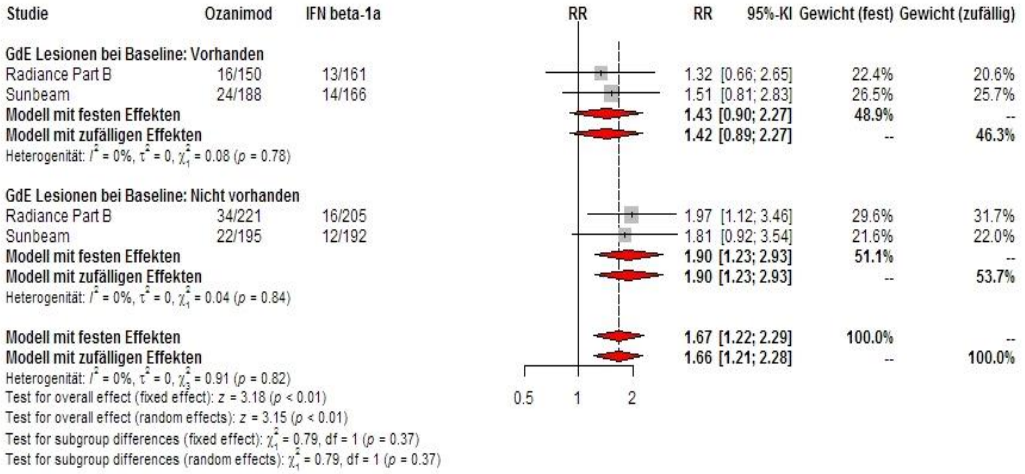

Abbildung 208: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

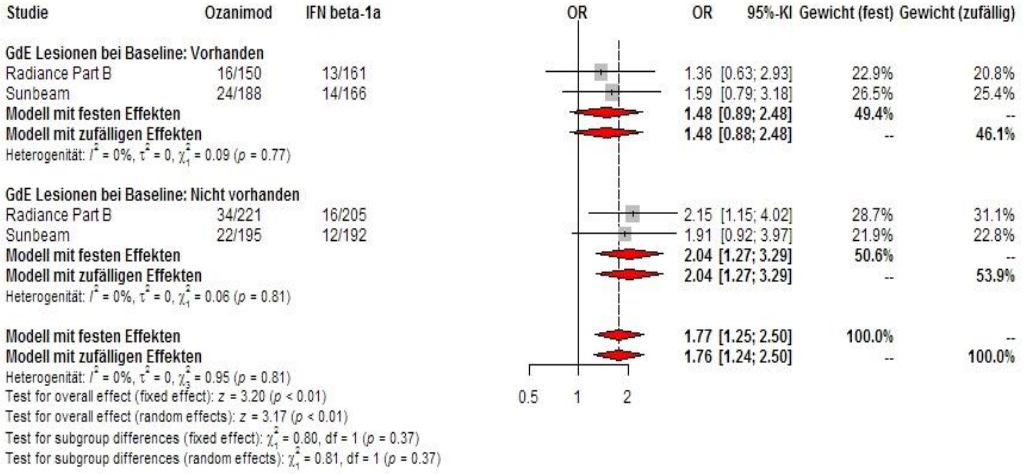

Abbildung 208: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

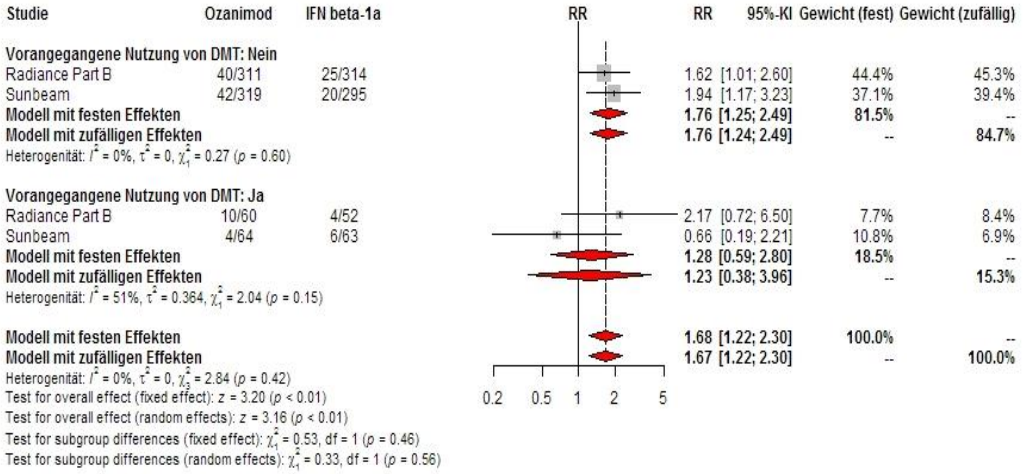

Abbildung 209: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

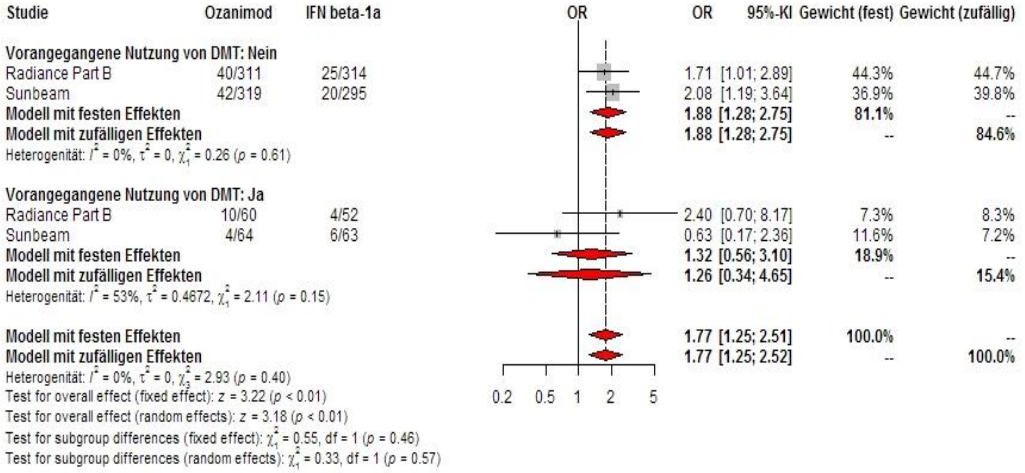

Abbildung 209: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach SOC: Untersuchungen, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.3.1.3 Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, differenziert nach PT

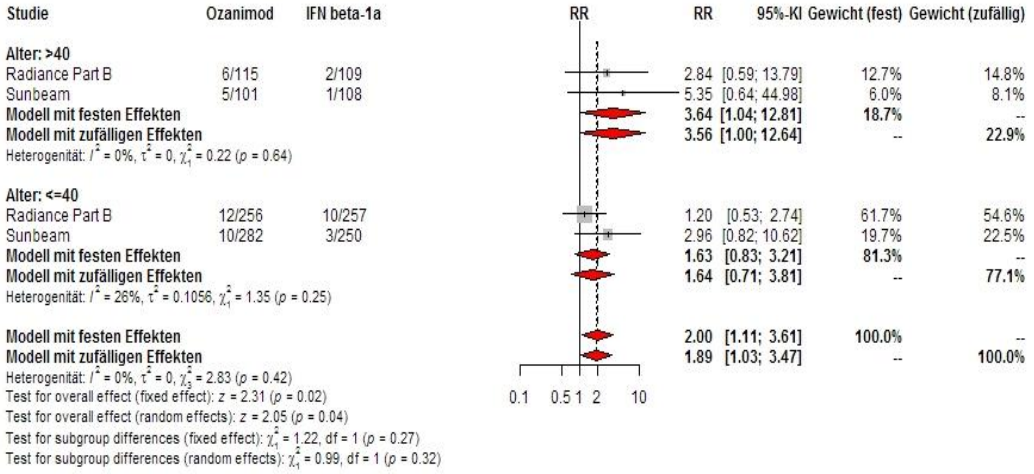

Abbildung 210: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

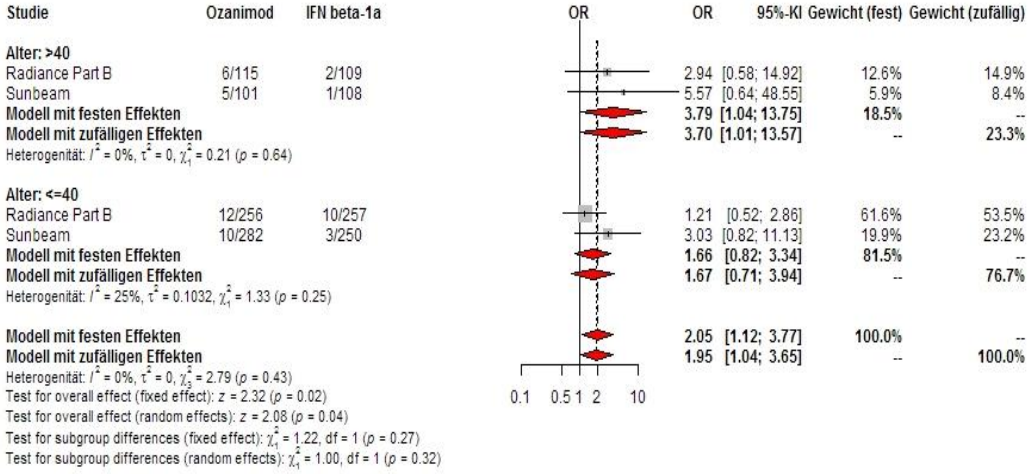

Abbildung 210: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

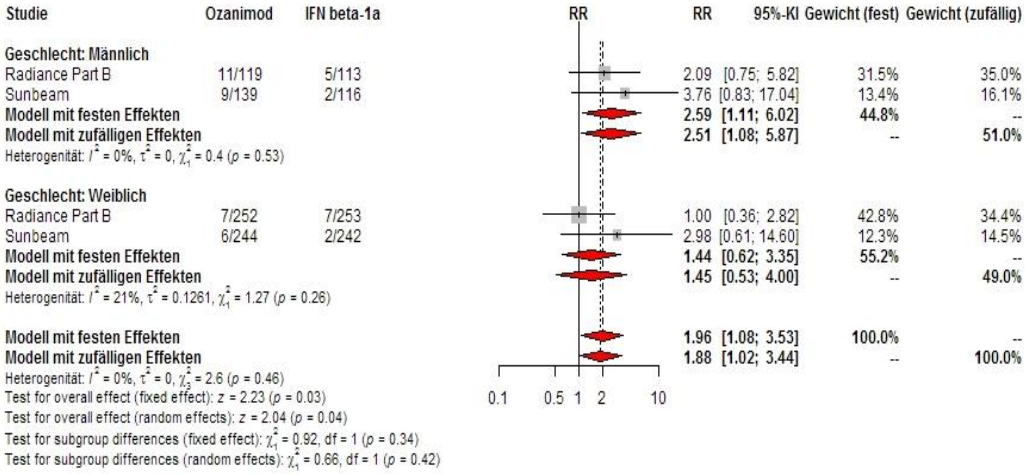

Abbildung 211: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

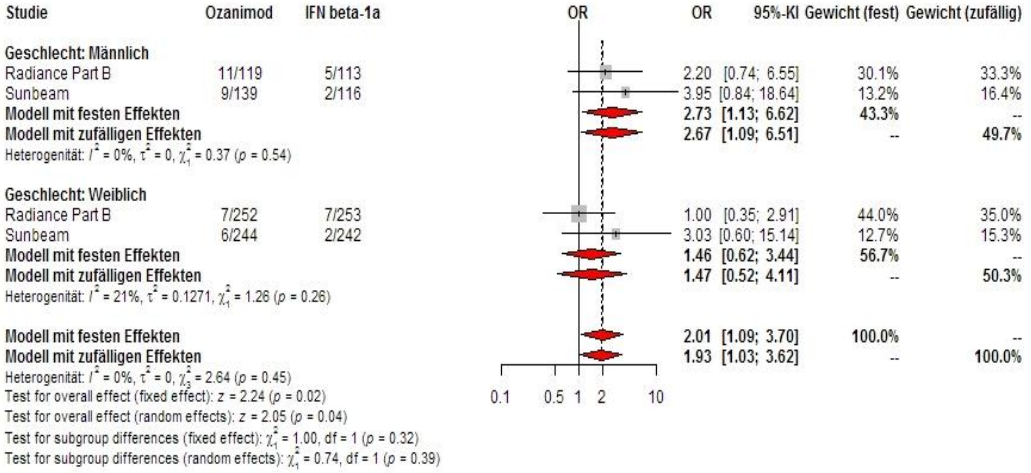

Abbildung 211: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

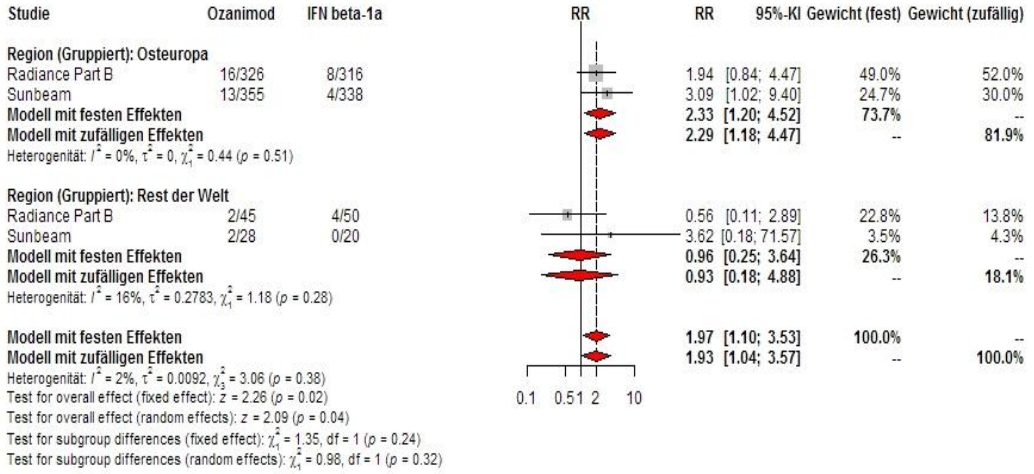

Abbildung 212: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

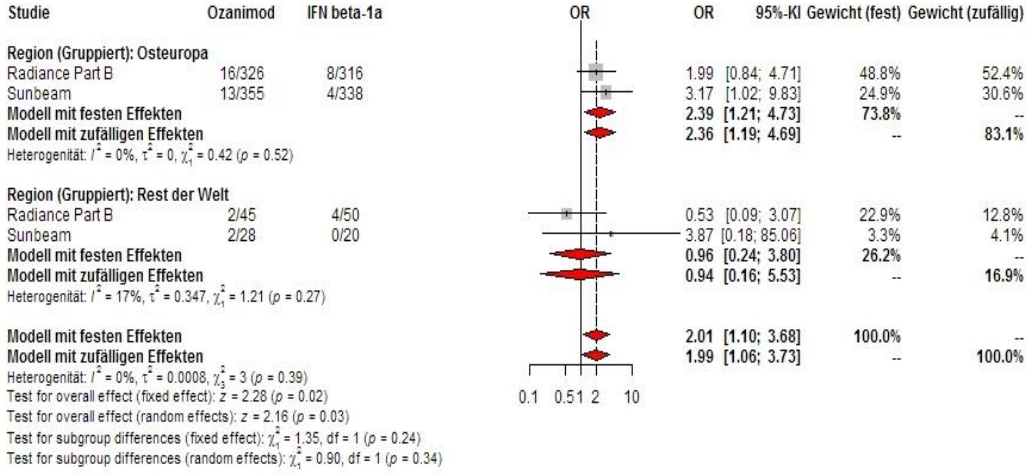

Abbildung 212: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

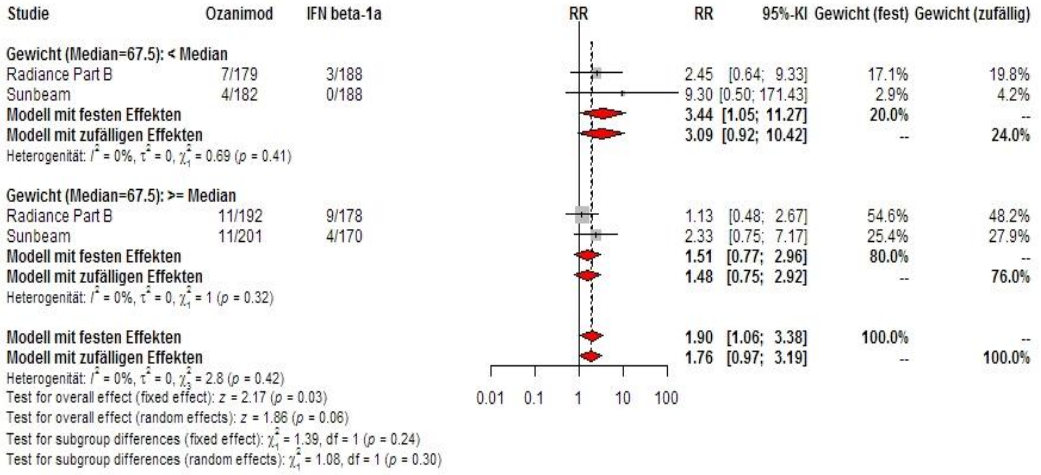

Abbildung 213: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

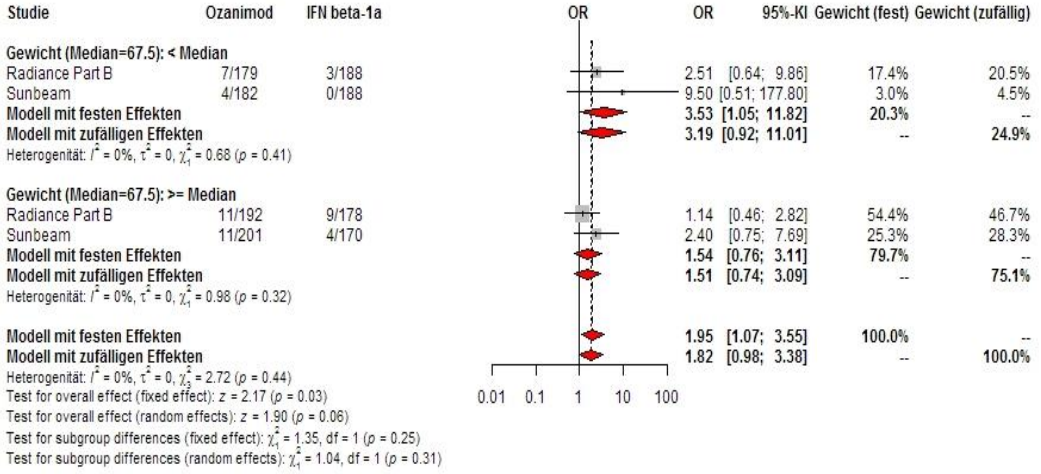

Abbildung 213: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

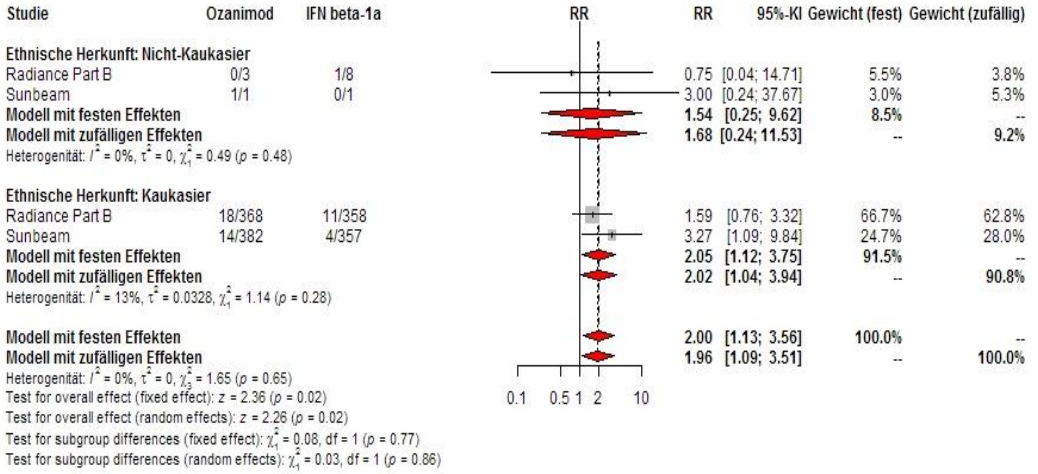

Abbildung 214: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

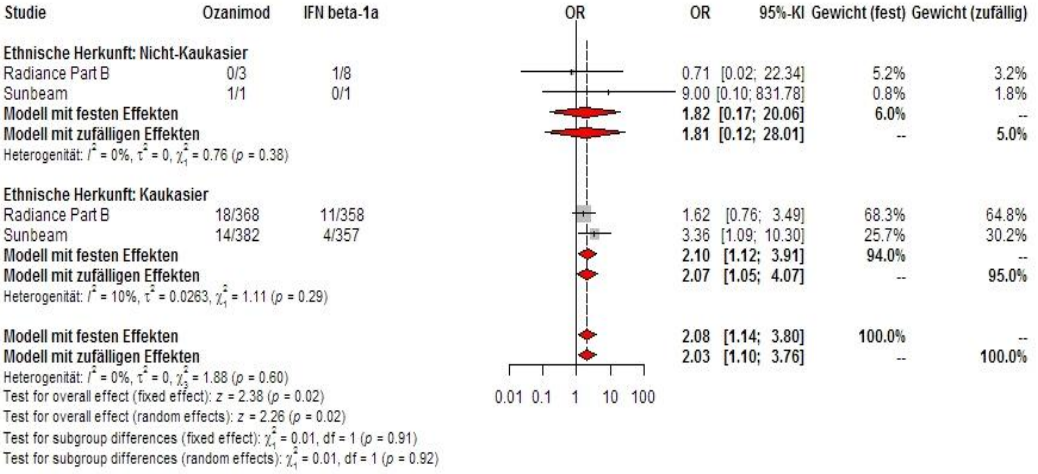

Abbildung 214: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

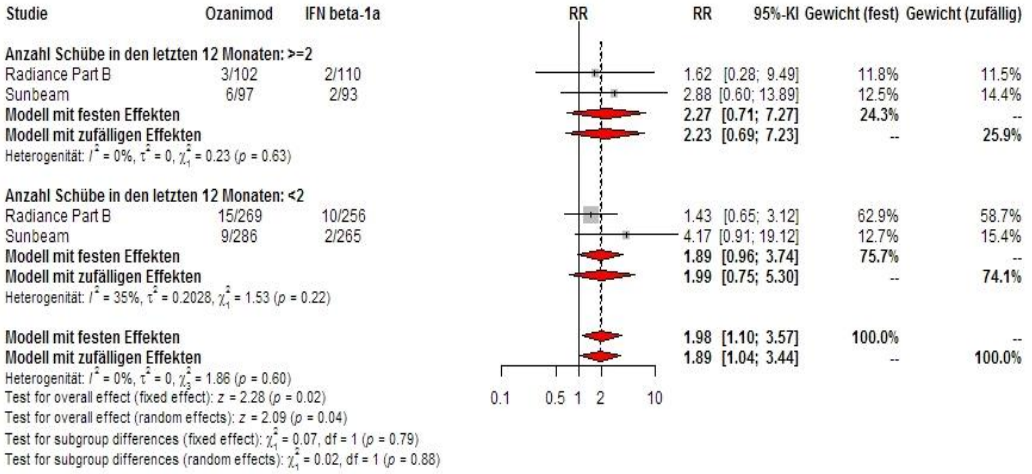

Abbildung 215: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

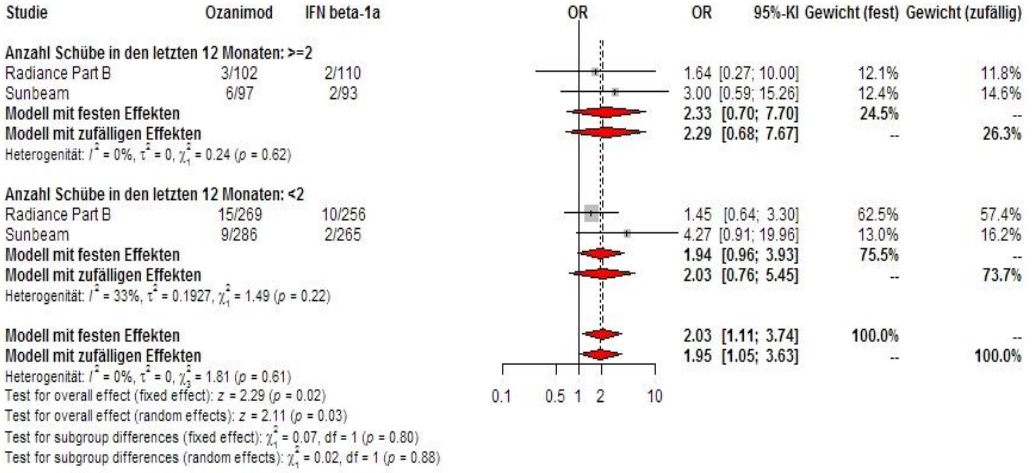

Abbildung 215: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

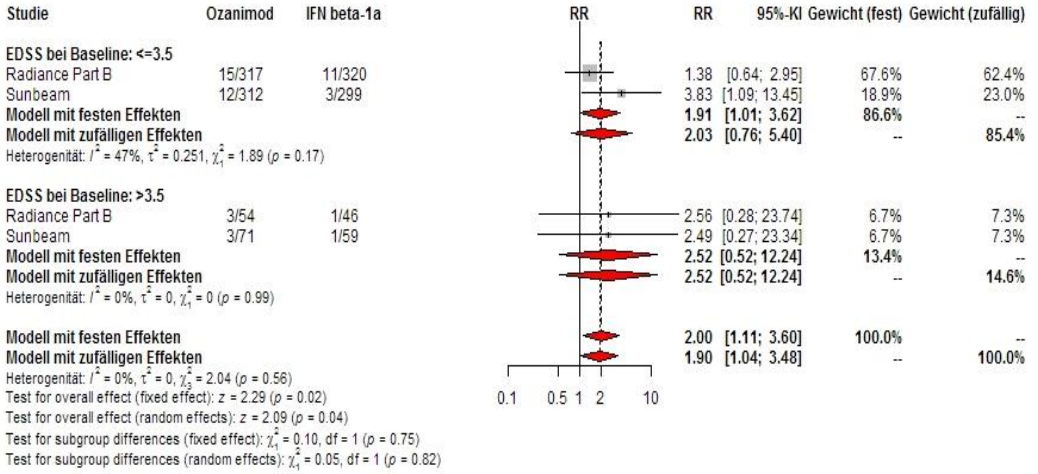

Abbildung 216: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

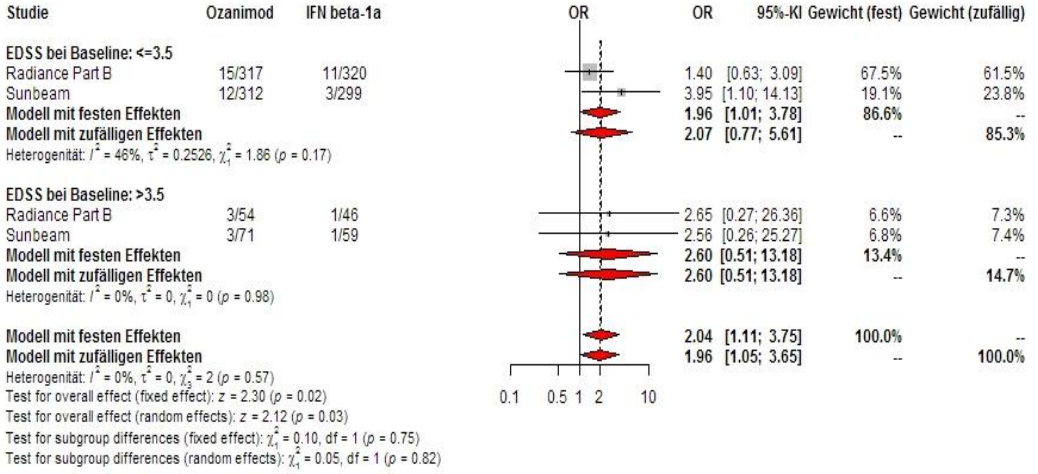

Abbildung 216: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

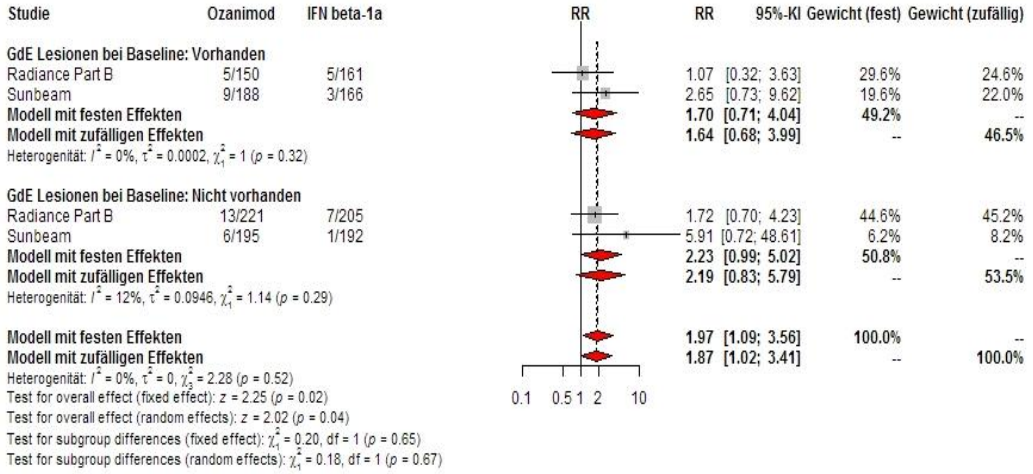

Abbildung 217: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

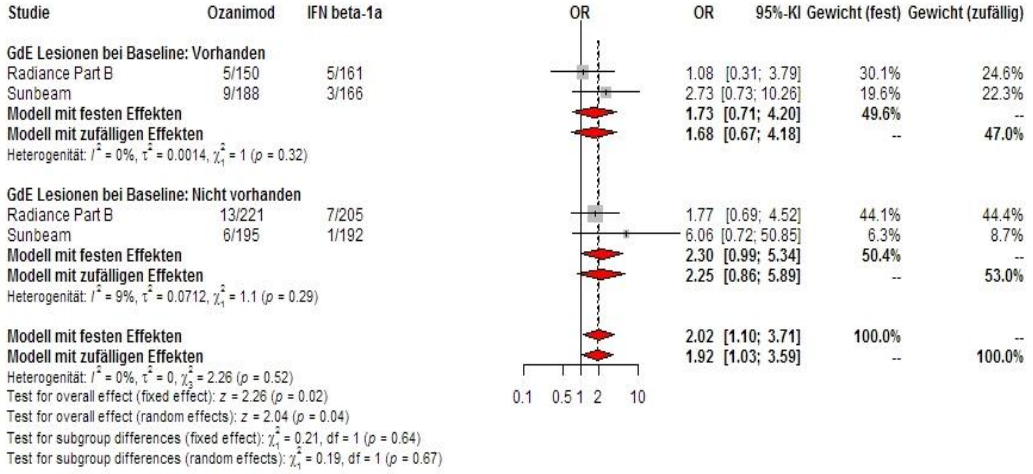

Abbildung 217: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

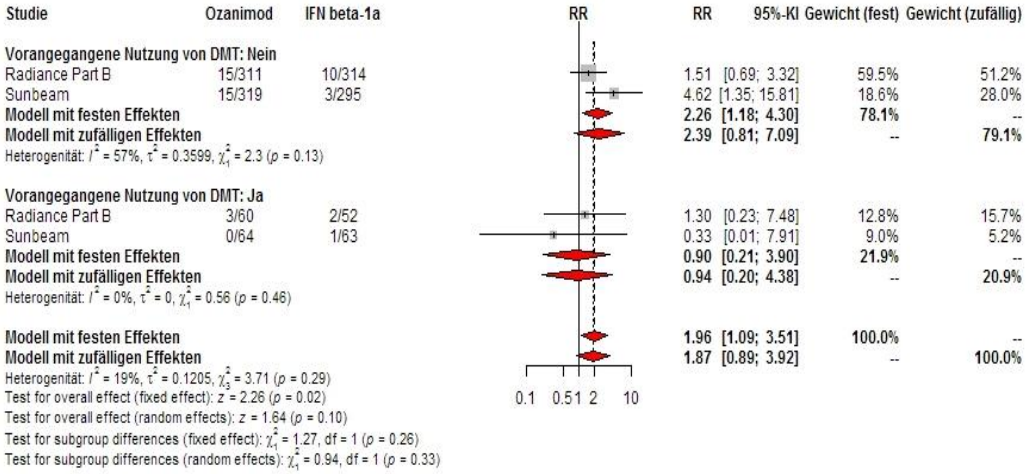

Abbildung 218: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

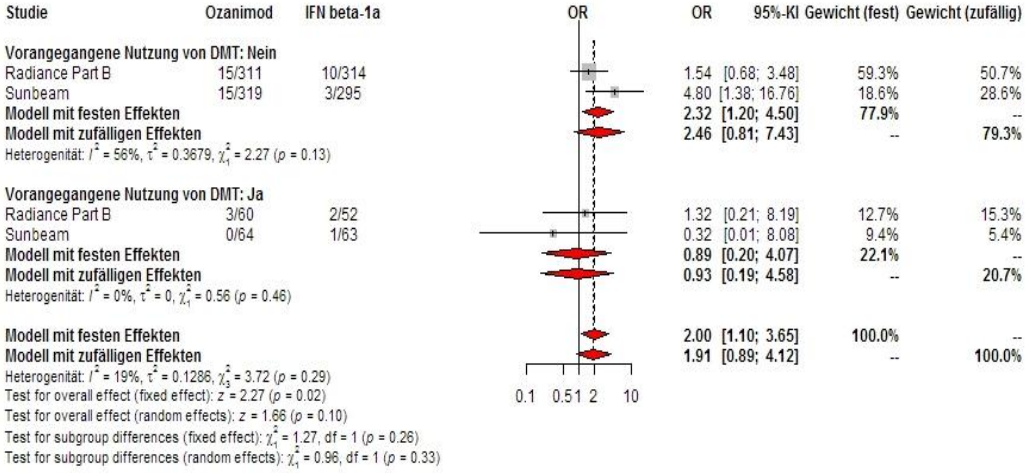

Abbildung 218: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Alaninaminotransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

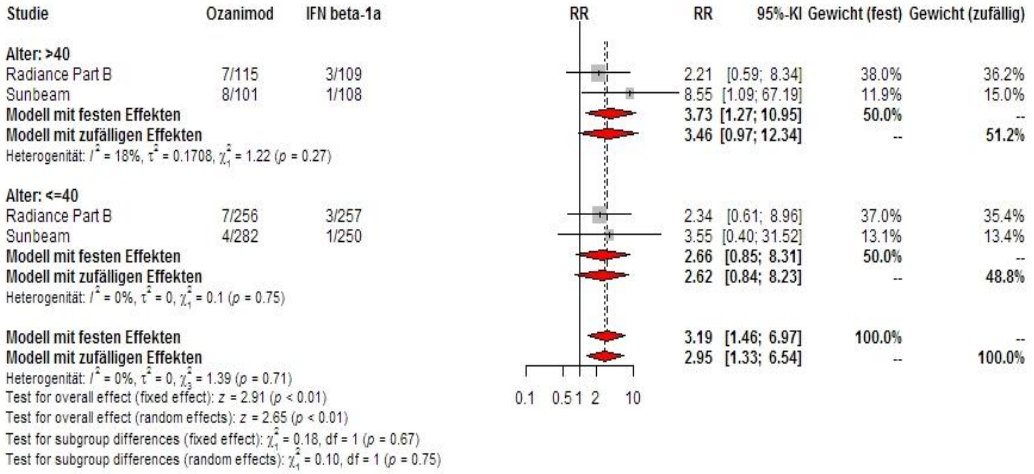

Abbildung 219: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

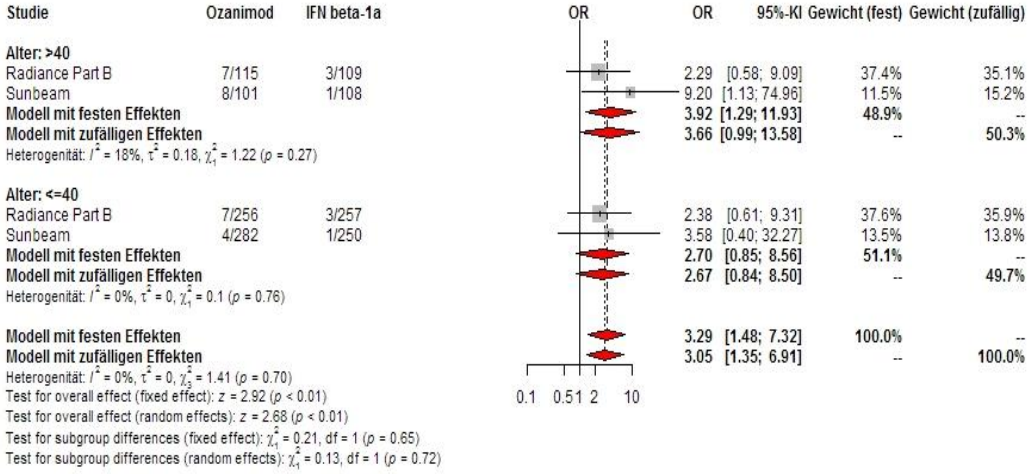

Abbildung 219: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

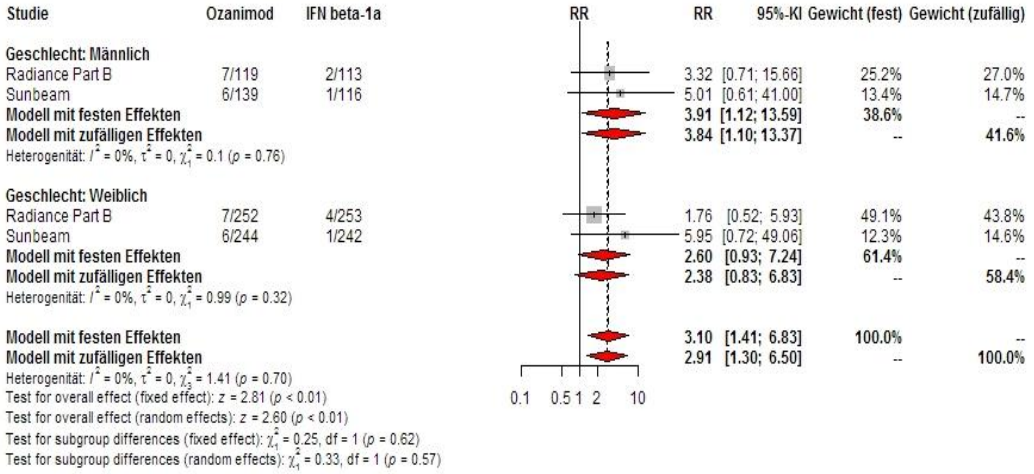

Abbildung 220: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

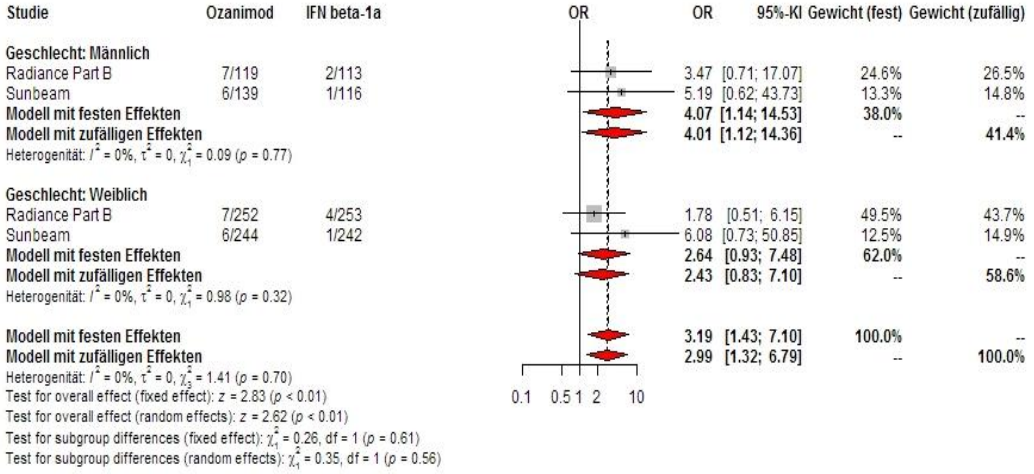

Abbildung 220: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

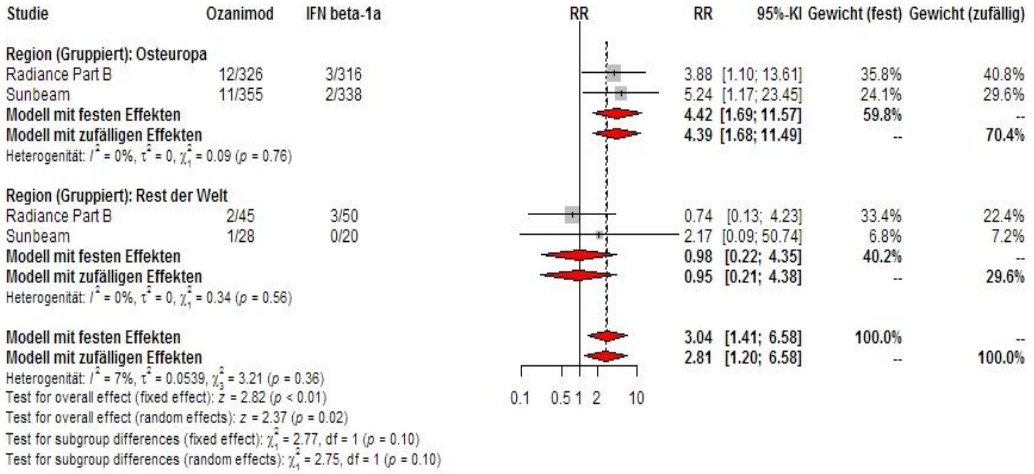

Abbildung 221: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

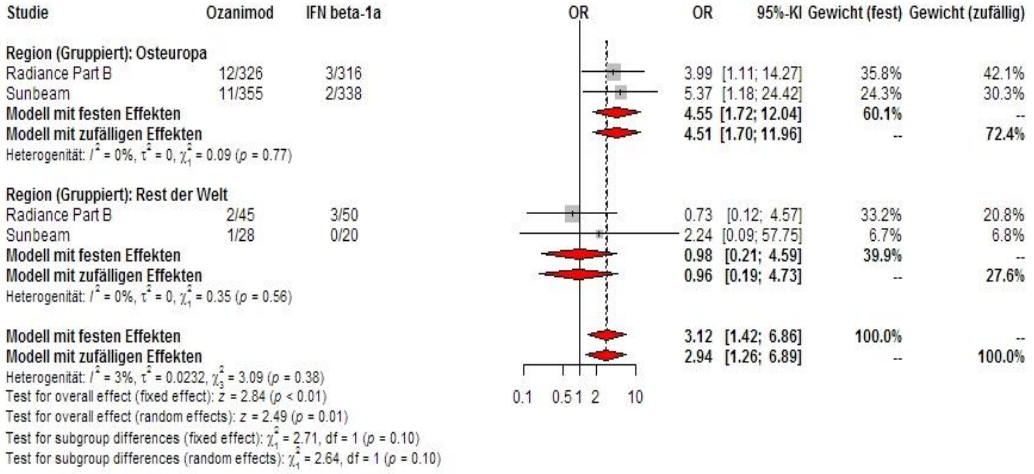

Abbildung 221: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

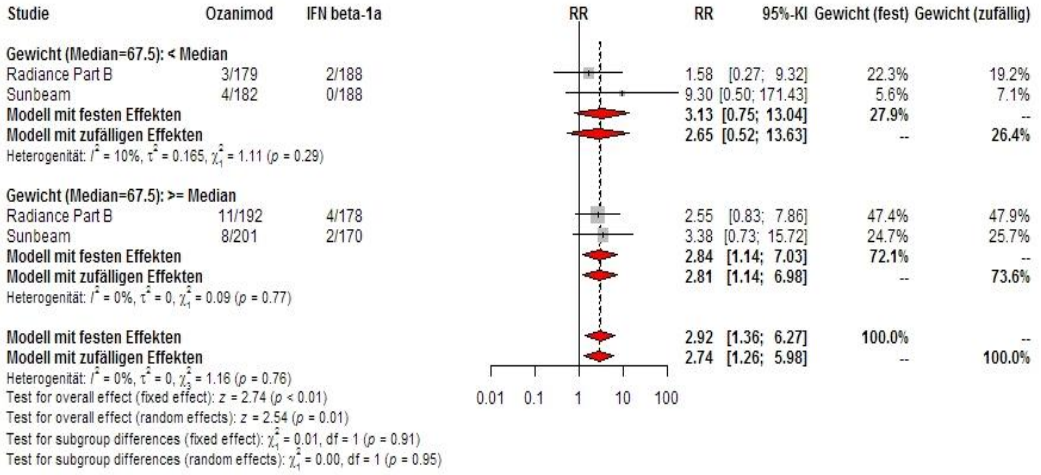

Abbildung 222: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

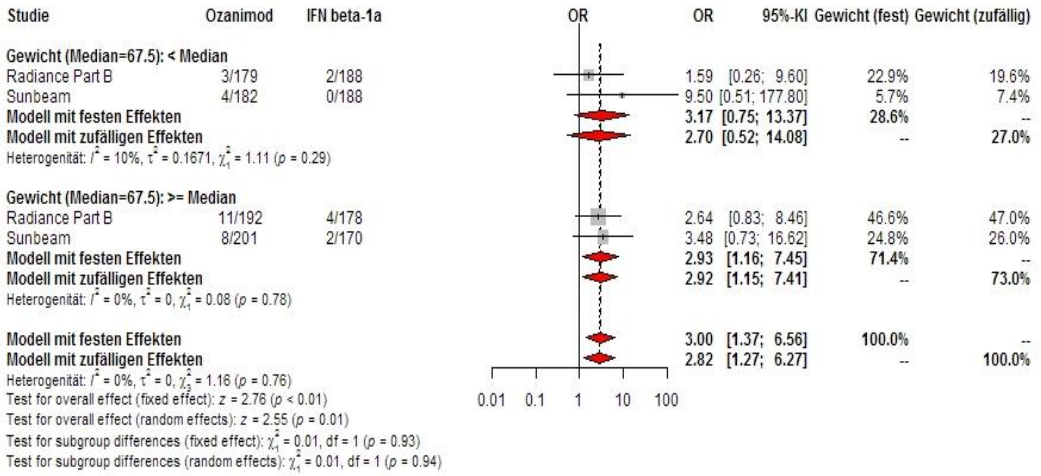

Abbildung 222: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

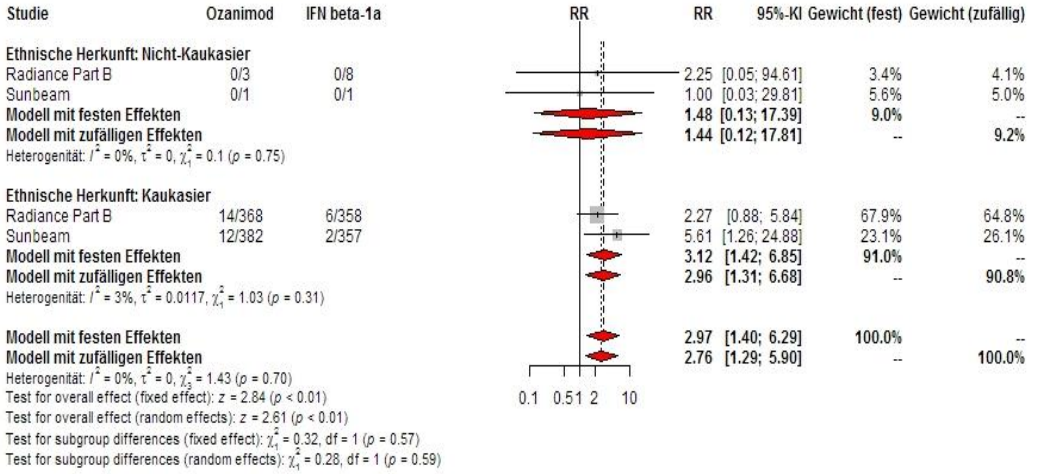

Abbildung 223: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

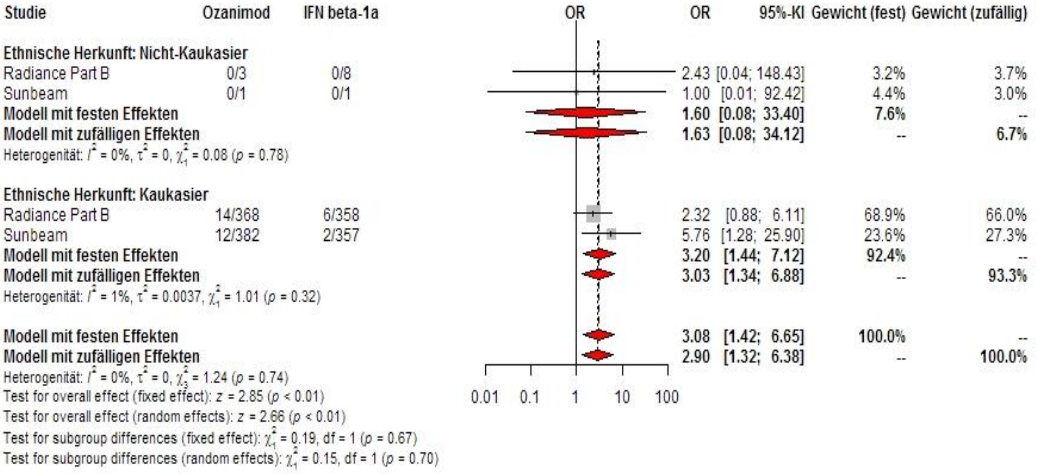

Abbildung 223: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

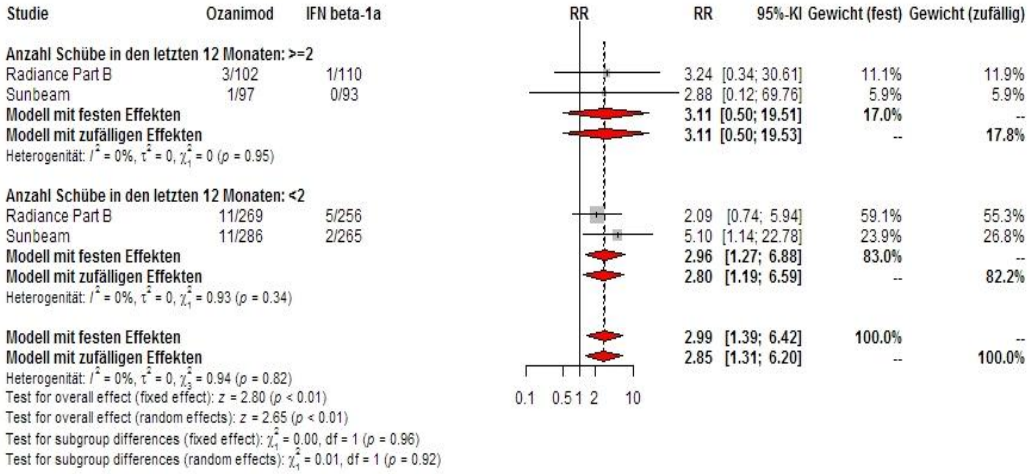

Abbildung 224: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

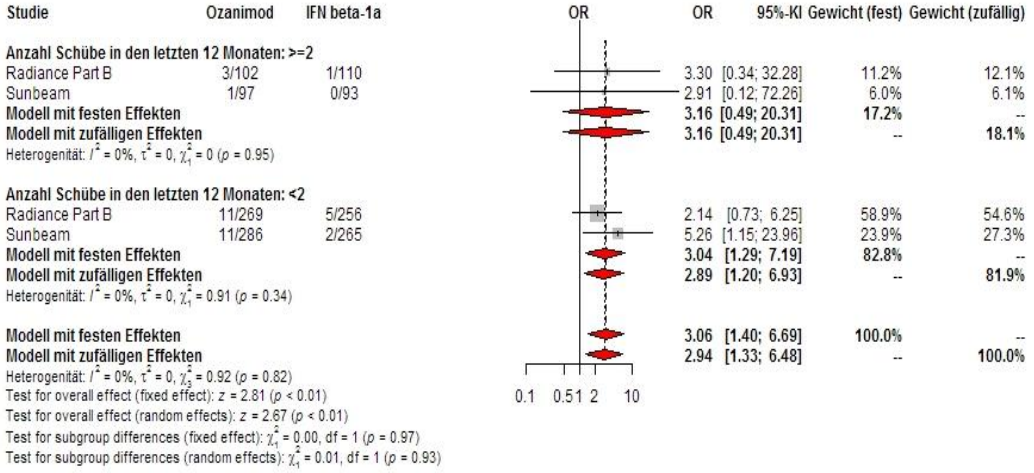

Abbildung 224: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

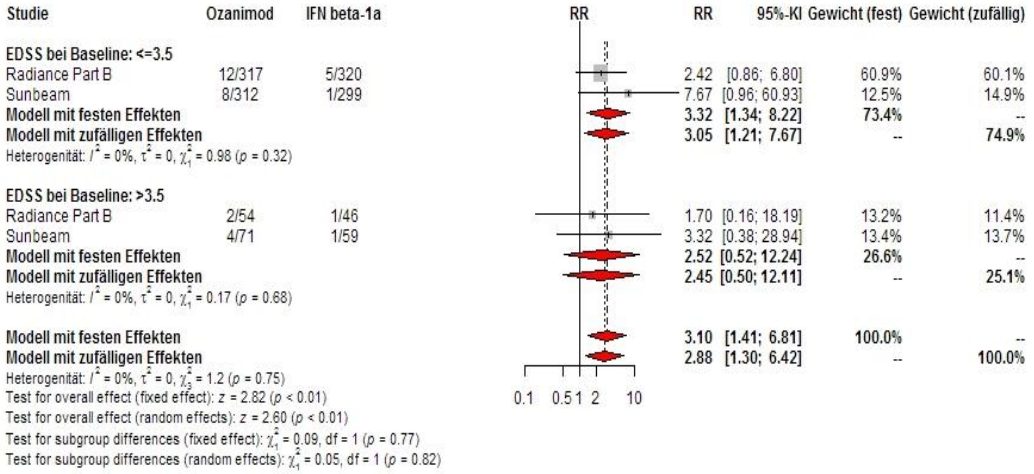

Abbildung 225: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

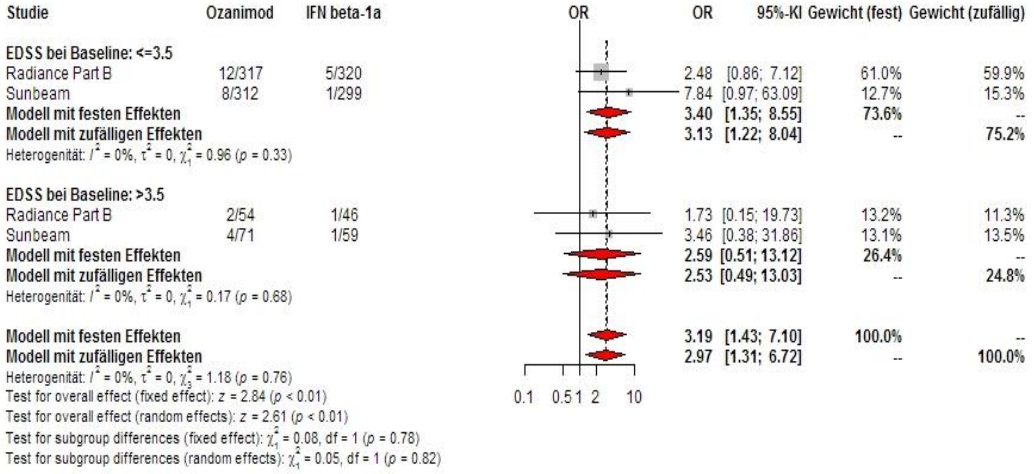

Abbildung 225: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

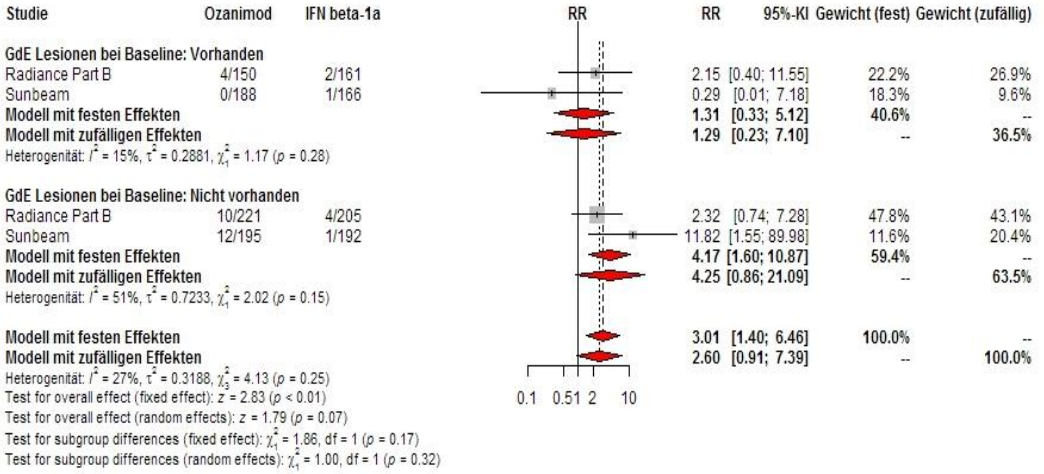

Abbildung 226: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

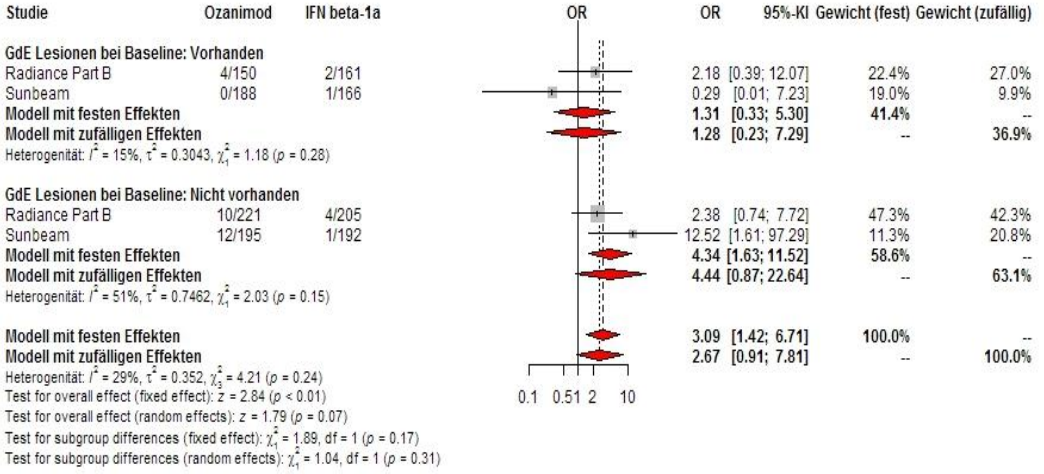

Abbildung 226: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

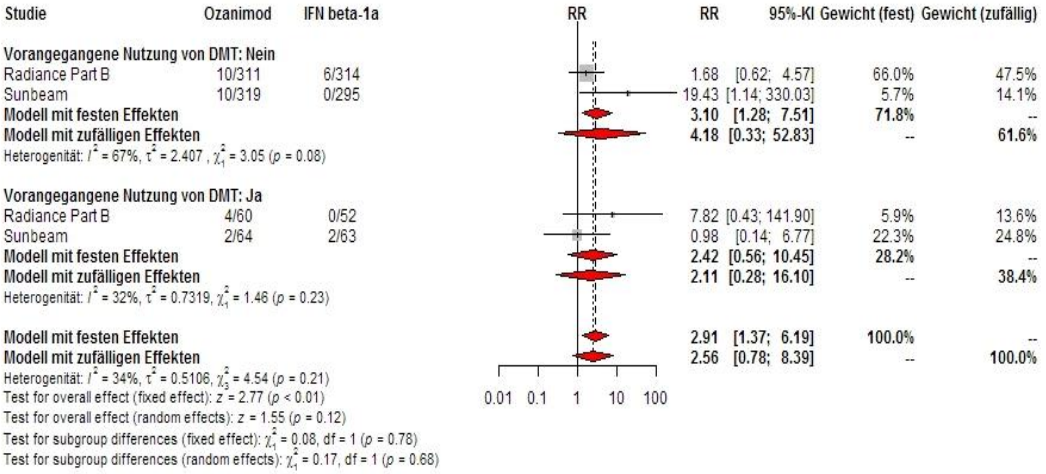

Abbildung 227: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

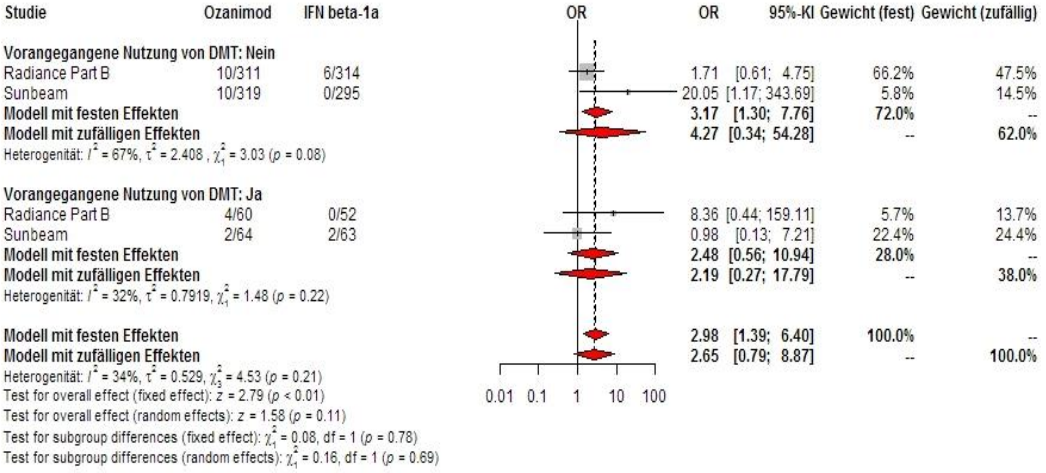

Abbildung 227: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Gamma-Glutamyltransferase erhoeht, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

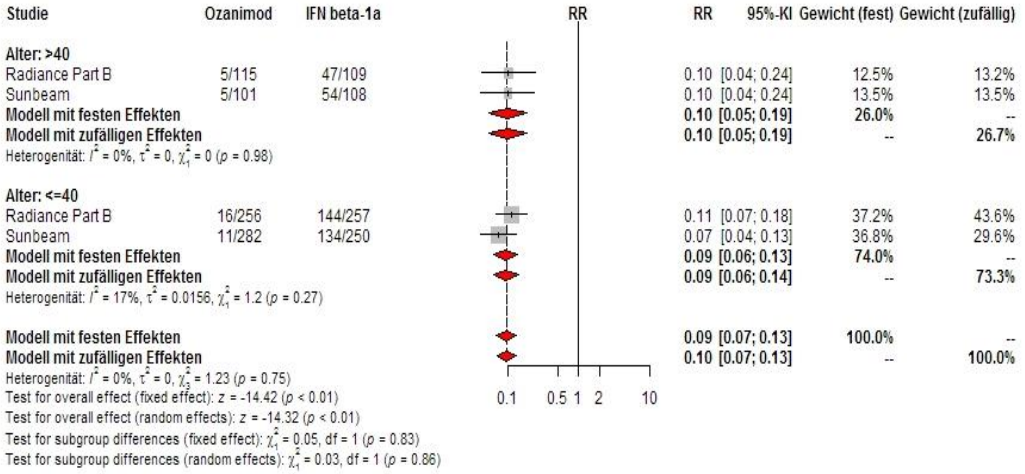

Abbildung 228: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

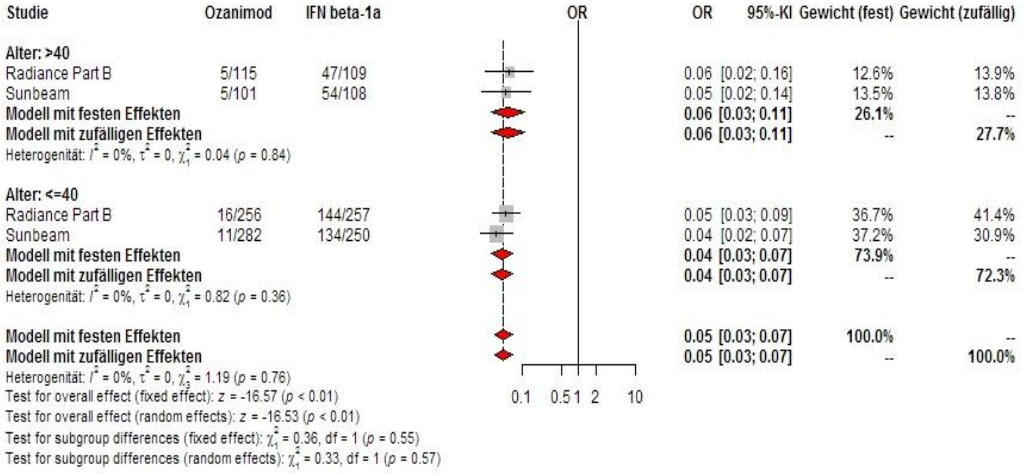

Abbildung 228: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

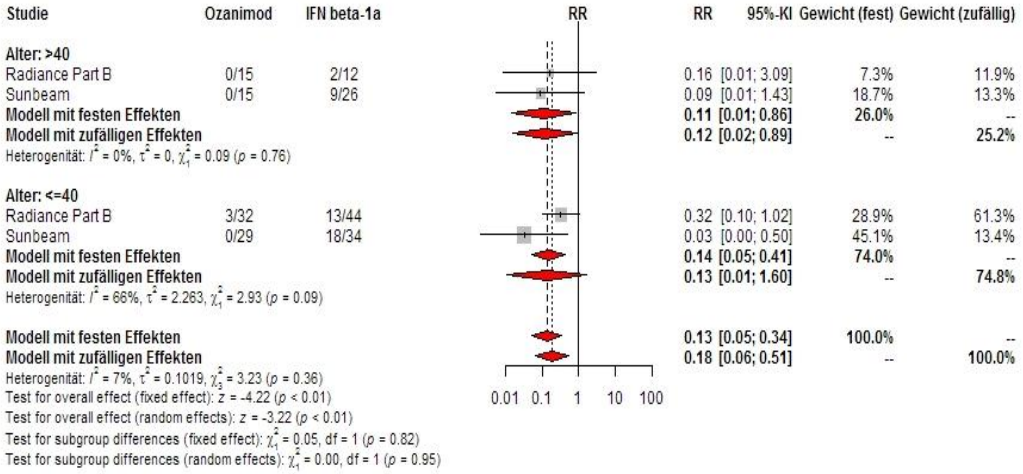

Abbildung 229: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

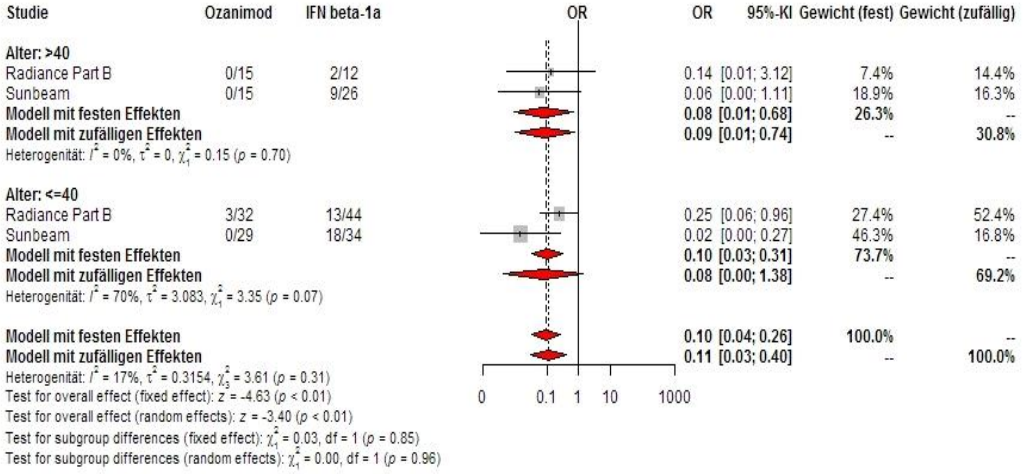

Abbildung 229: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

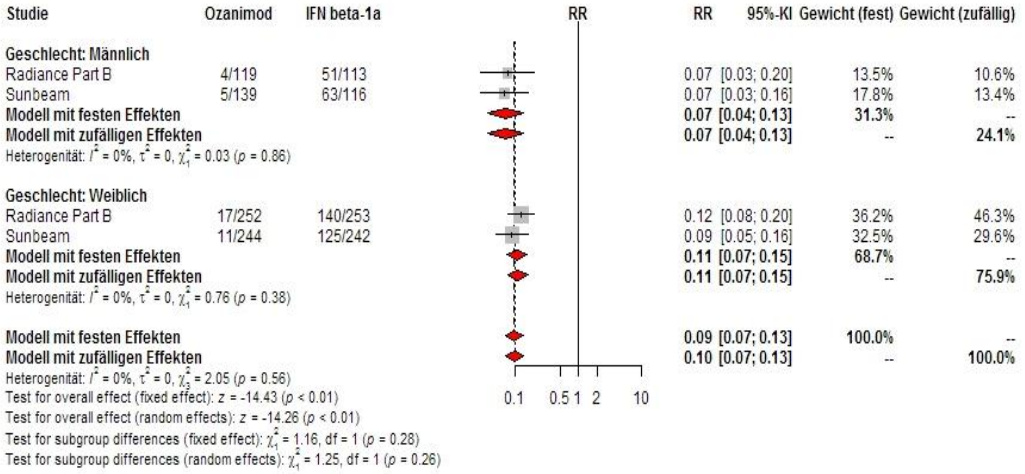

Abbildung 230: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

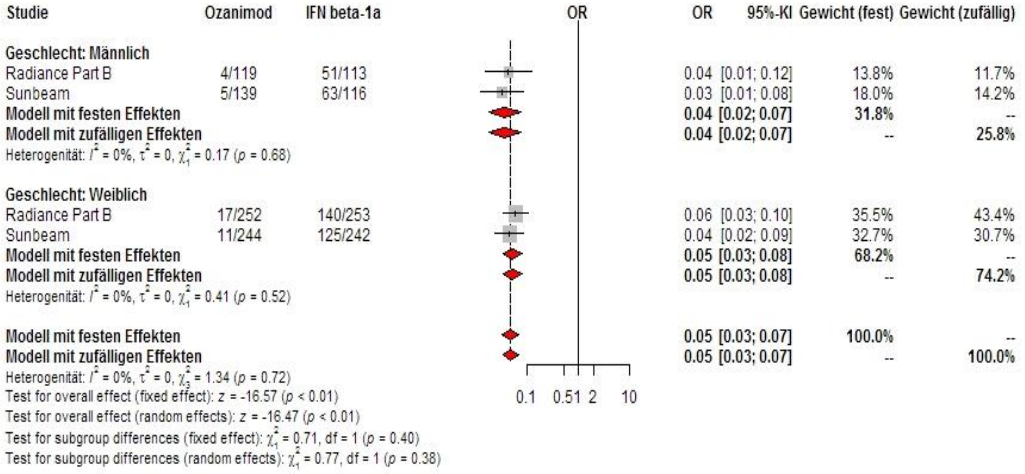

Abbildung 230: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

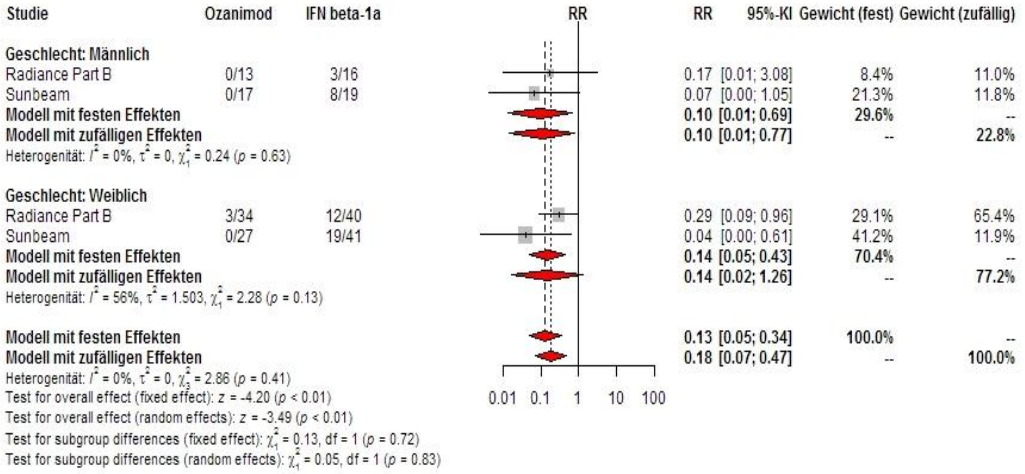

Abbildung 231: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

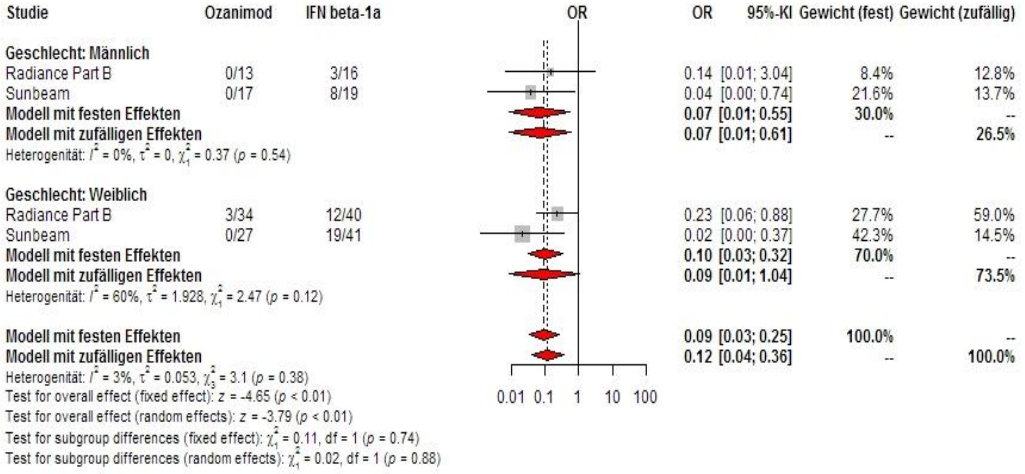

Abbildung 231: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

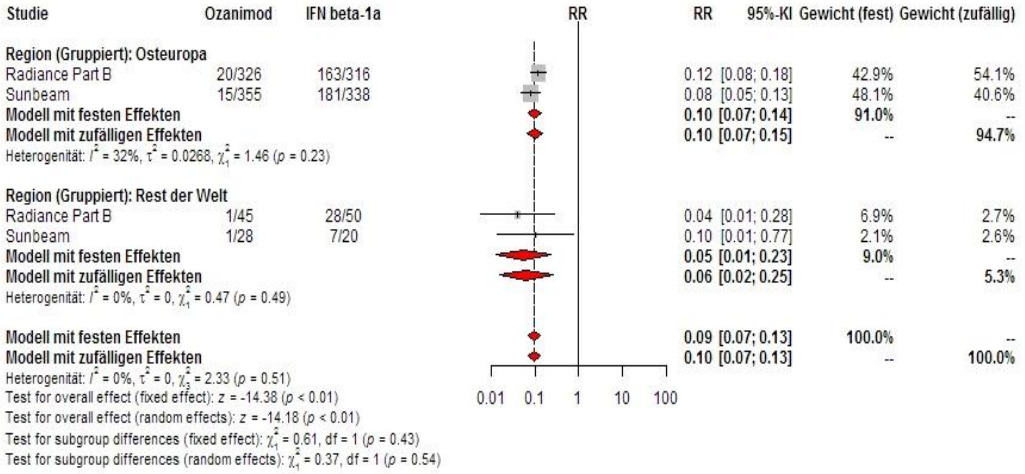

Abbildung 232: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

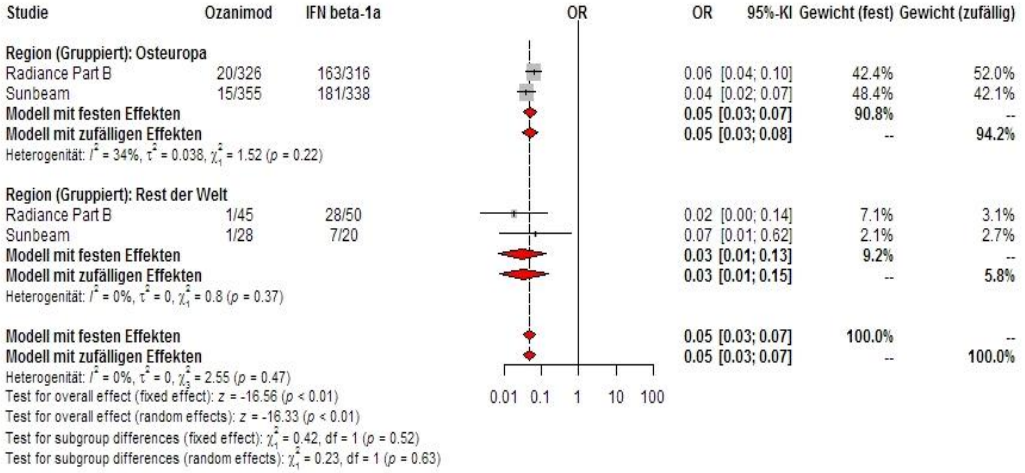

Abbildung 232: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

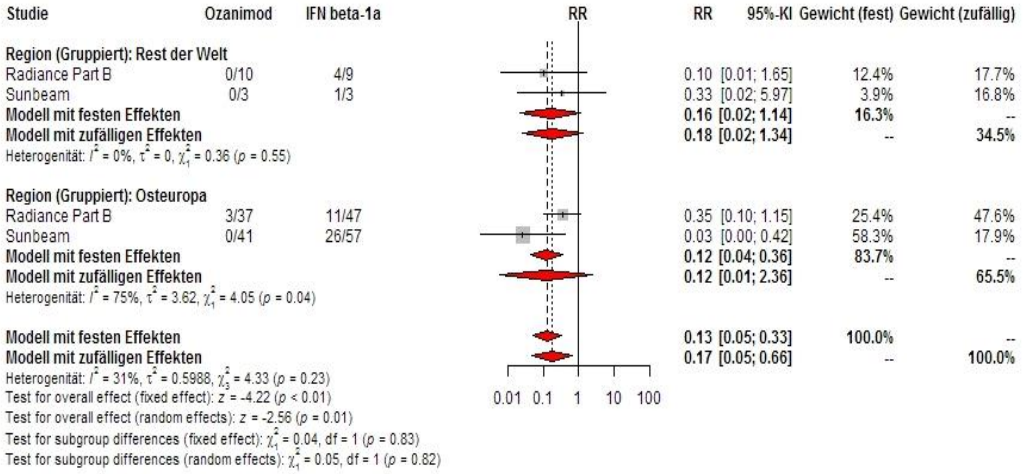

Abbildung 233: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

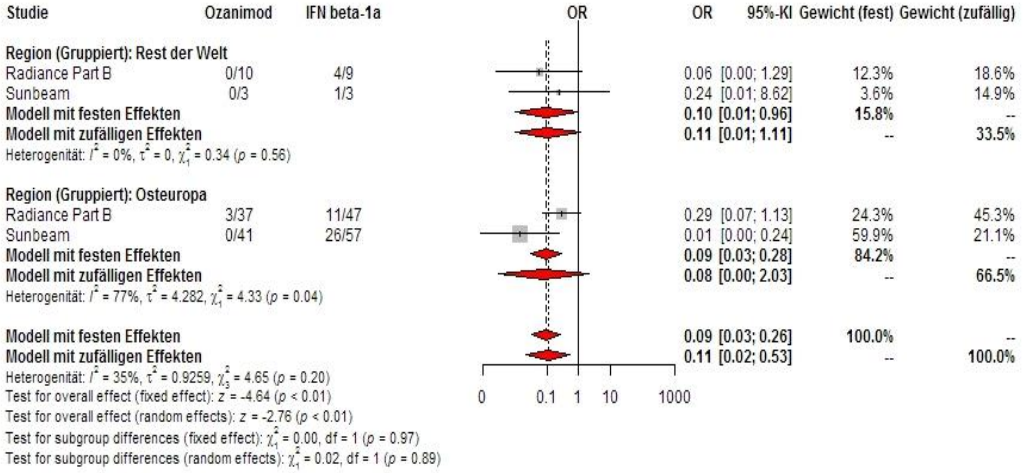

Abbildung 233: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

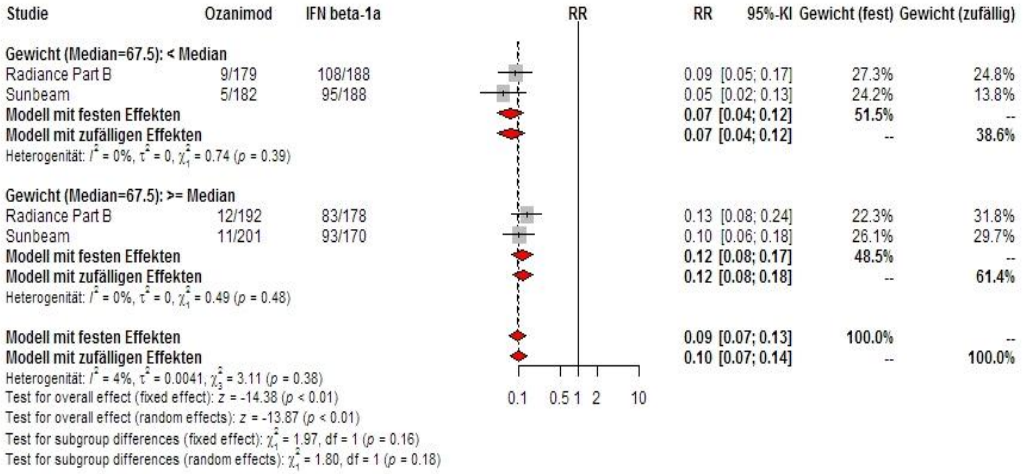

Abbildung 234: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

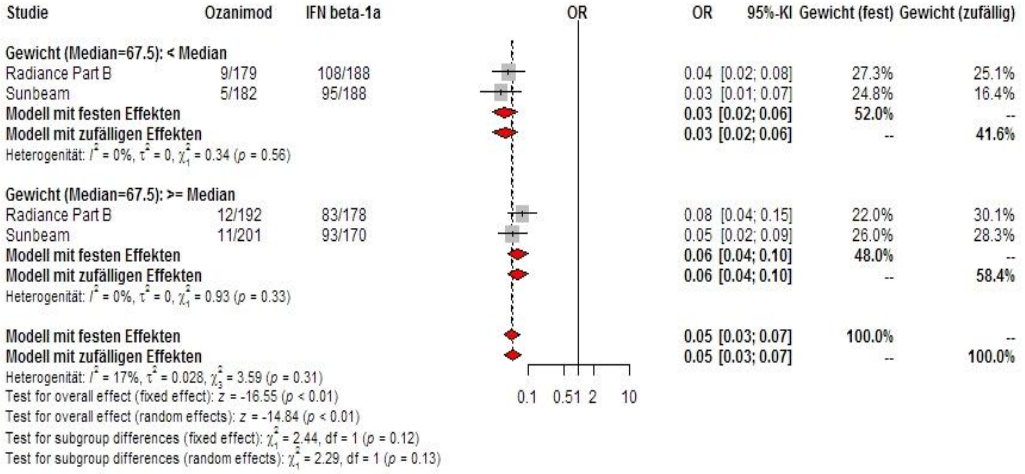

Abbildung 234: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

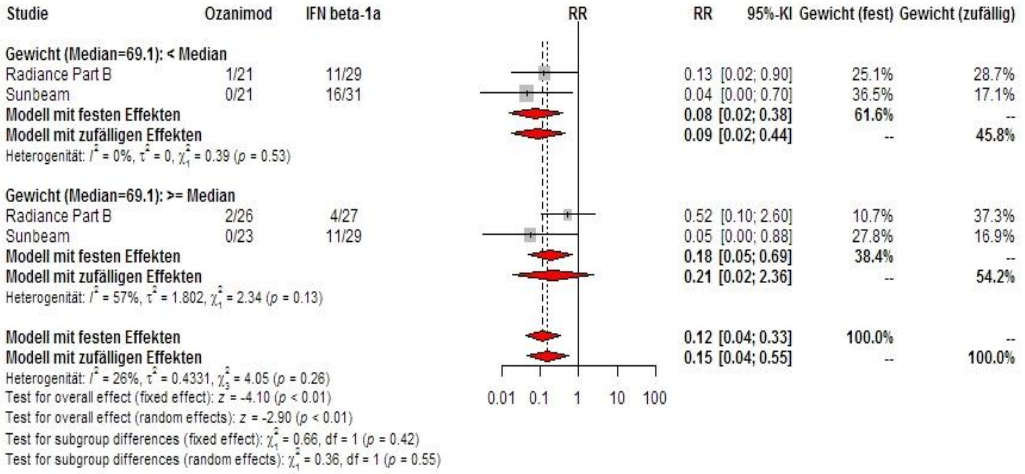

Abbildung 235: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

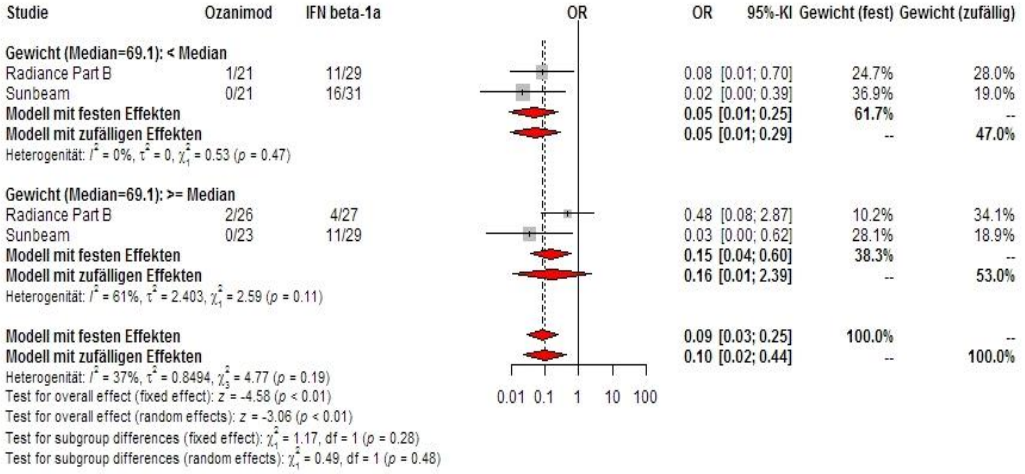

Abbildung 235: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe Gewicht (Median=69.1), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

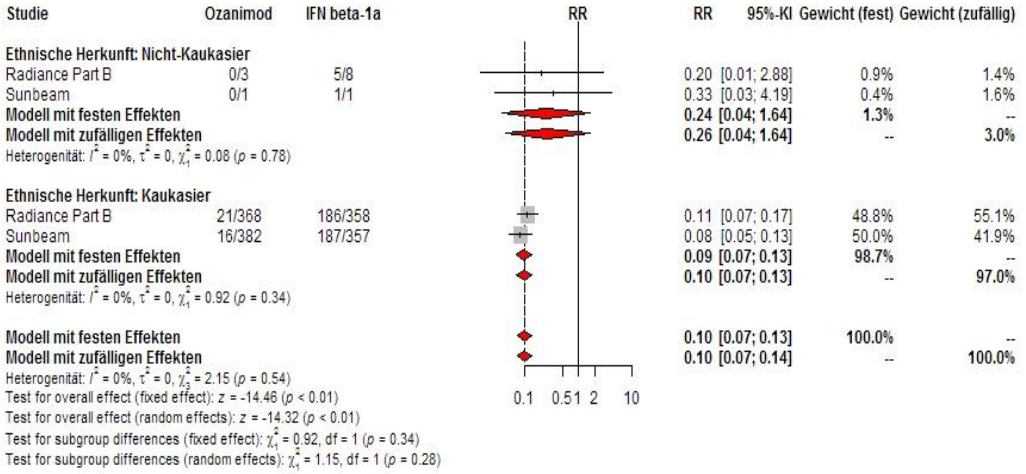

Abbildung 236: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

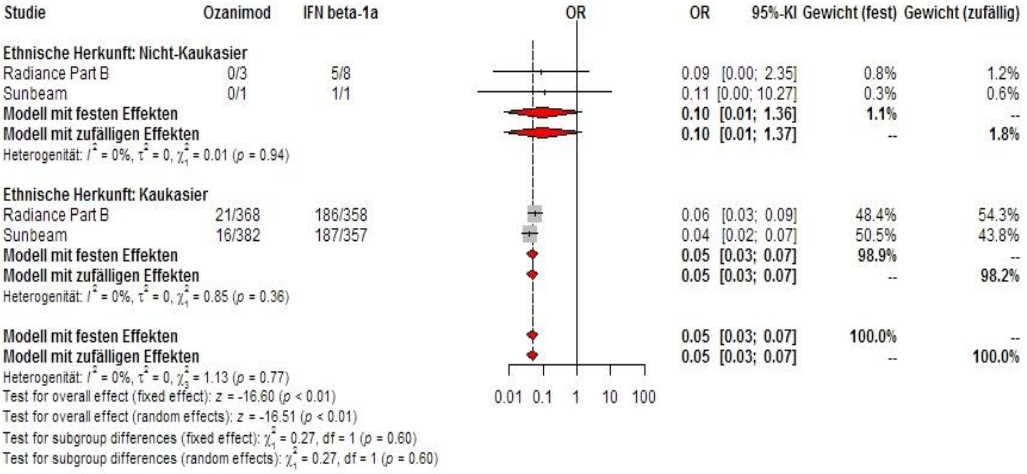

Abbildung 236: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

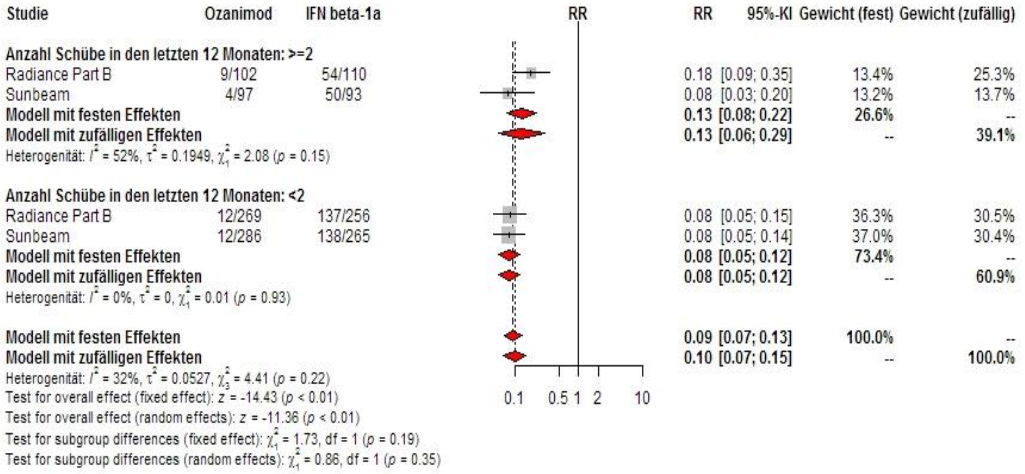

Abbildung 237: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

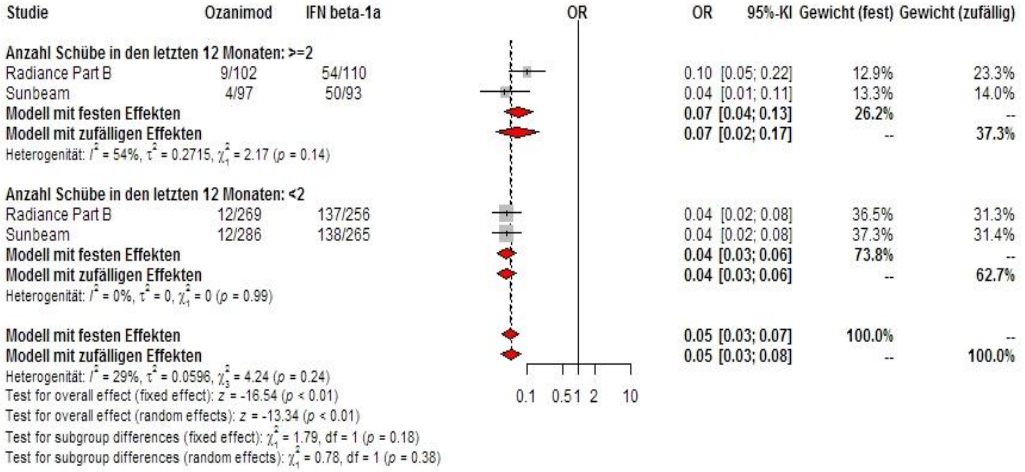

Abbildung 237: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

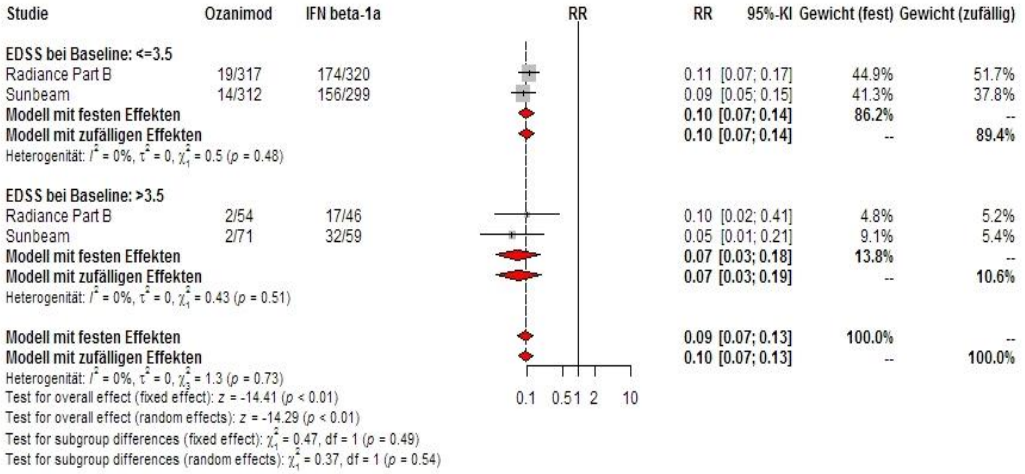

Abbildung 238: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

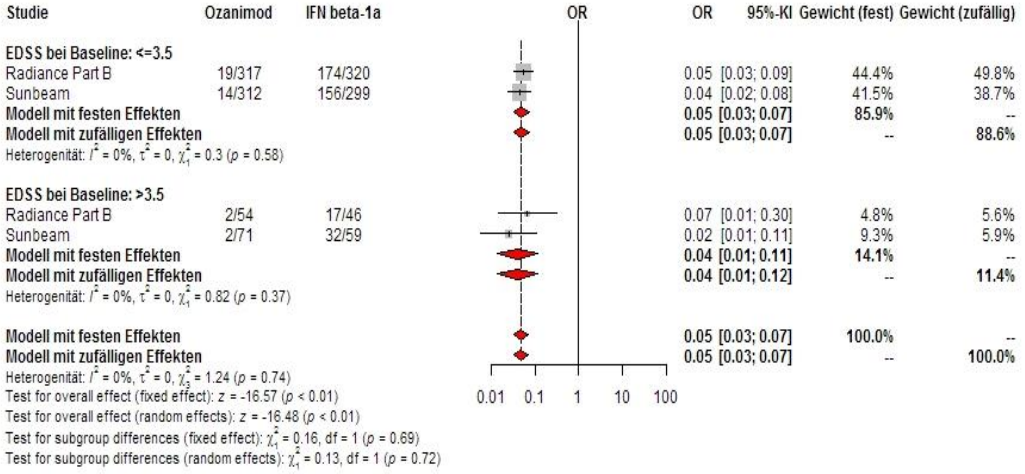

Abbildung 238: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

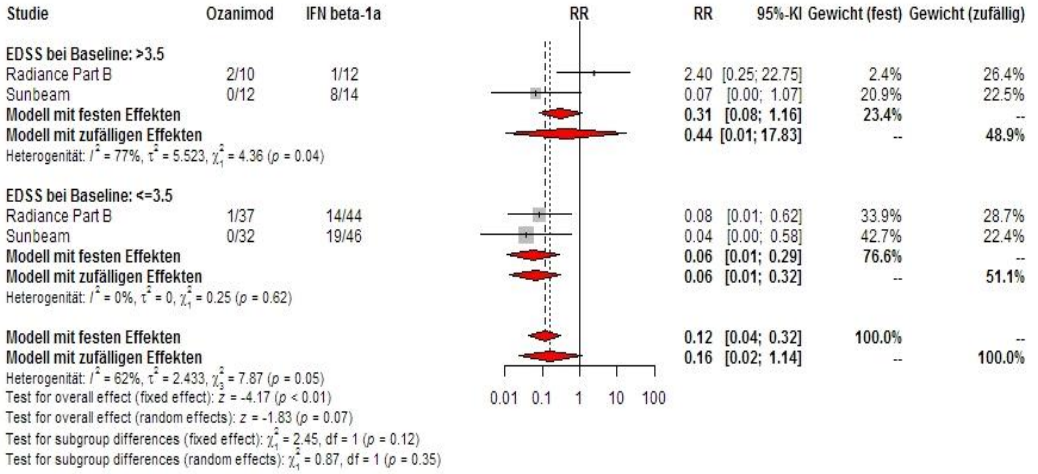

Abbildung 239: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

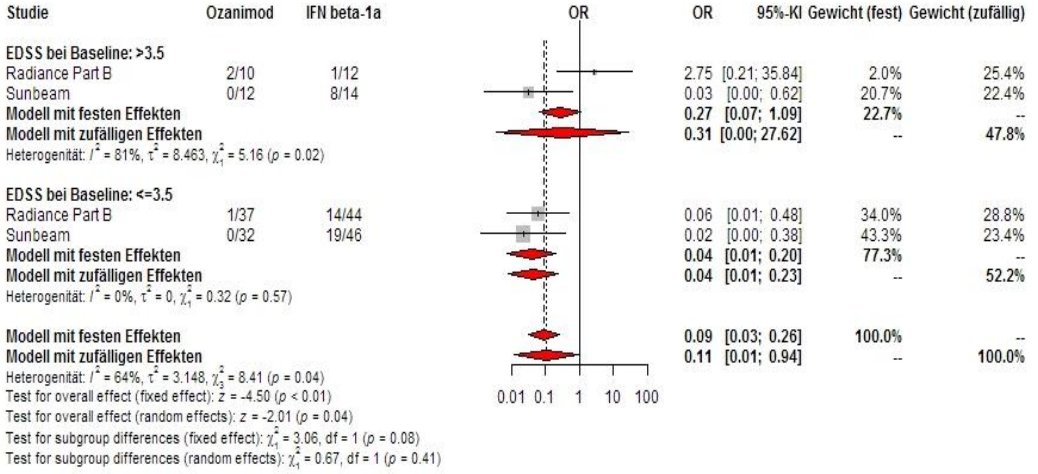

Abbildung 239: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

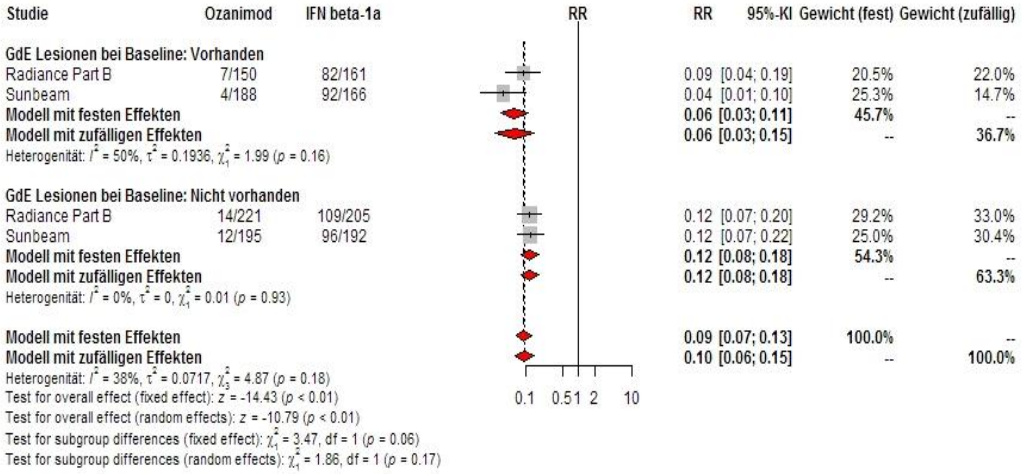

Abbildung 240: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

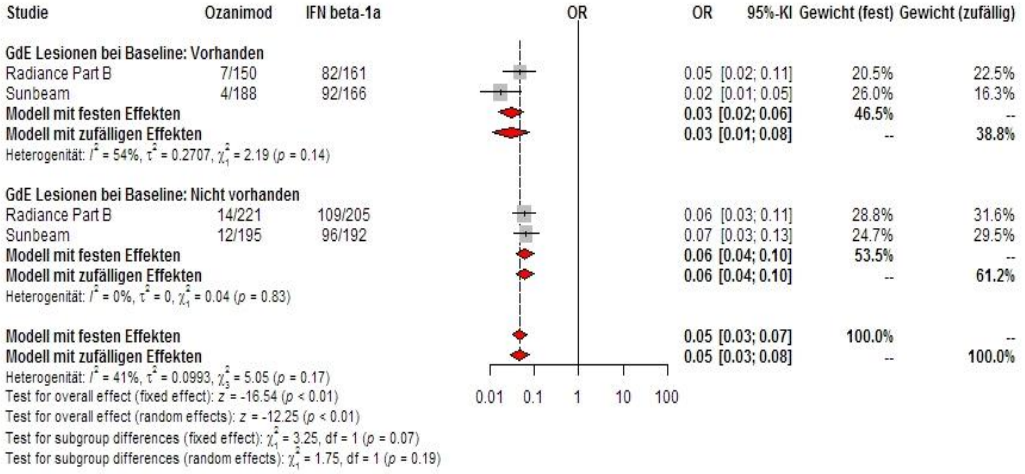

Abbildung 240: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

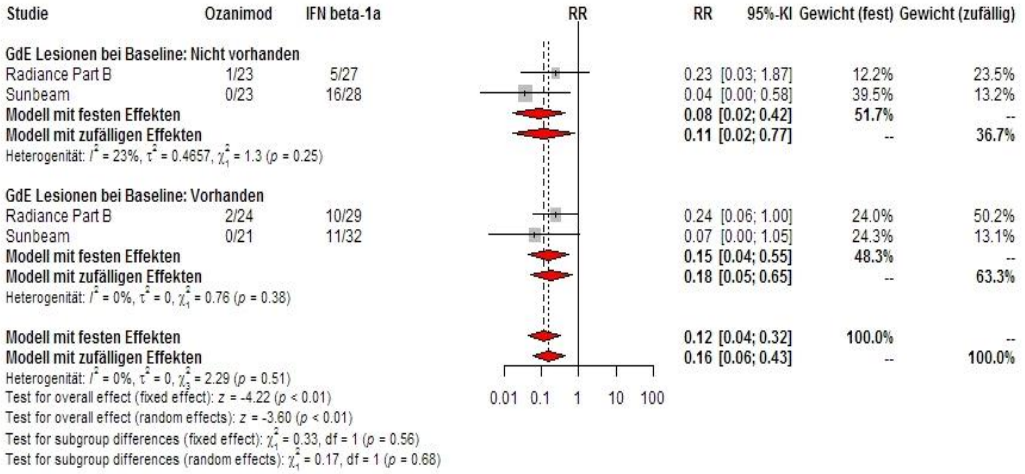

Abbildung 241: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

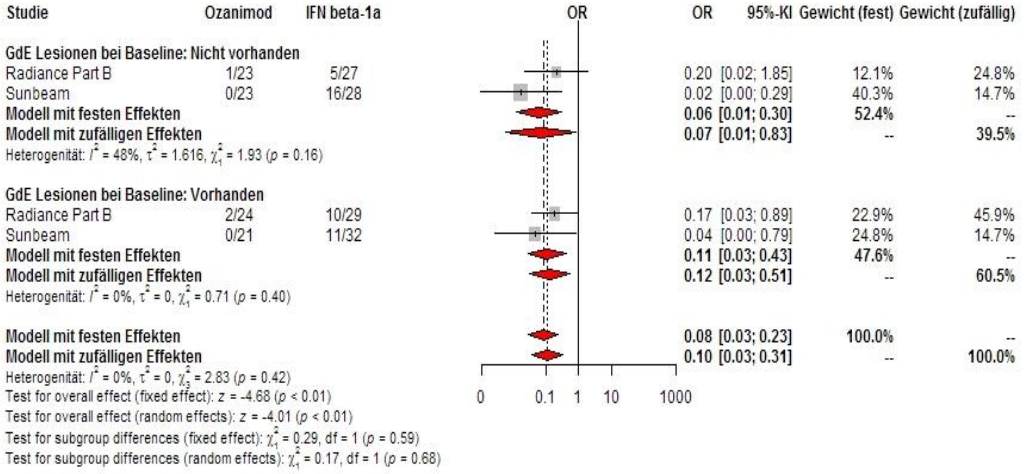

Abbildung 241: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS2, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

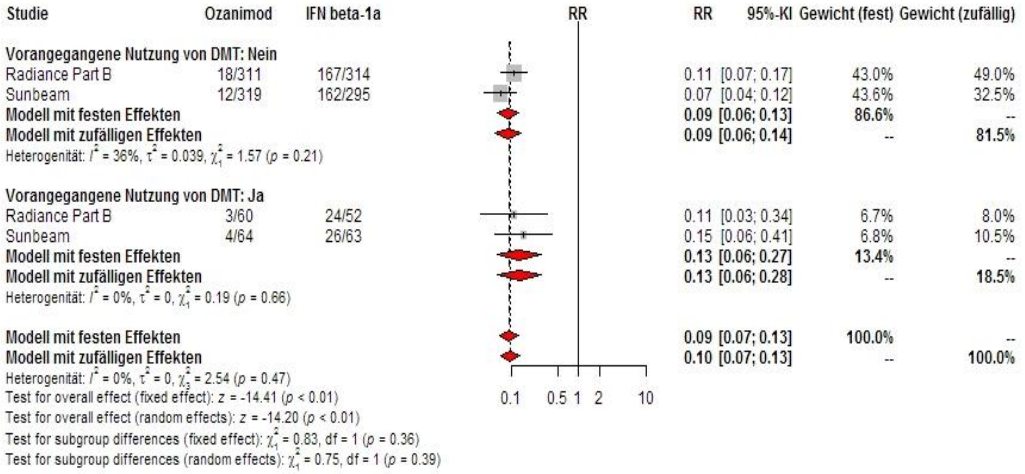

Abbildung 242: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

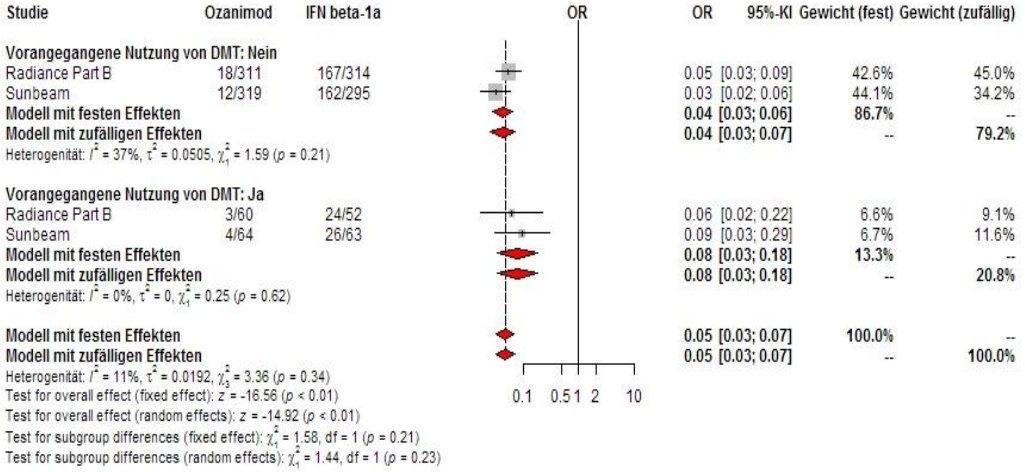

Abbildung 242: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: grippeaehnliche Erkrankung, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

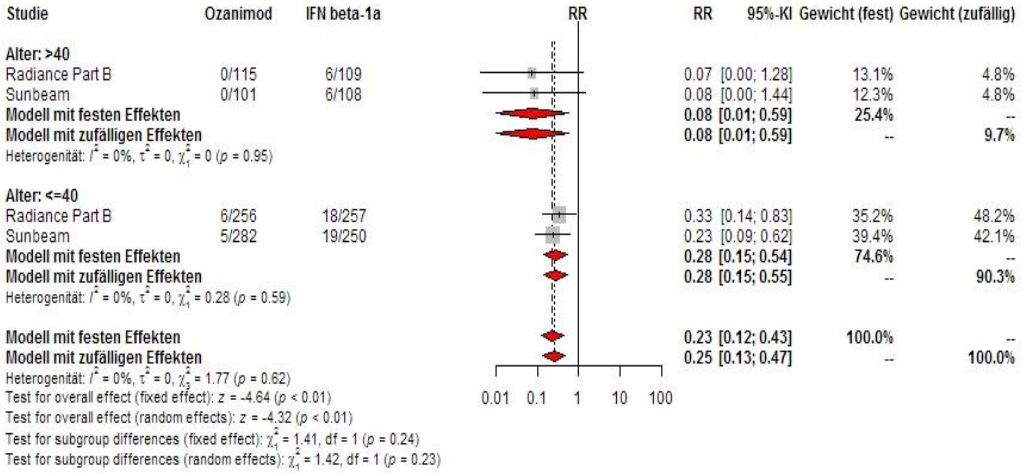

Abbildung 243: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

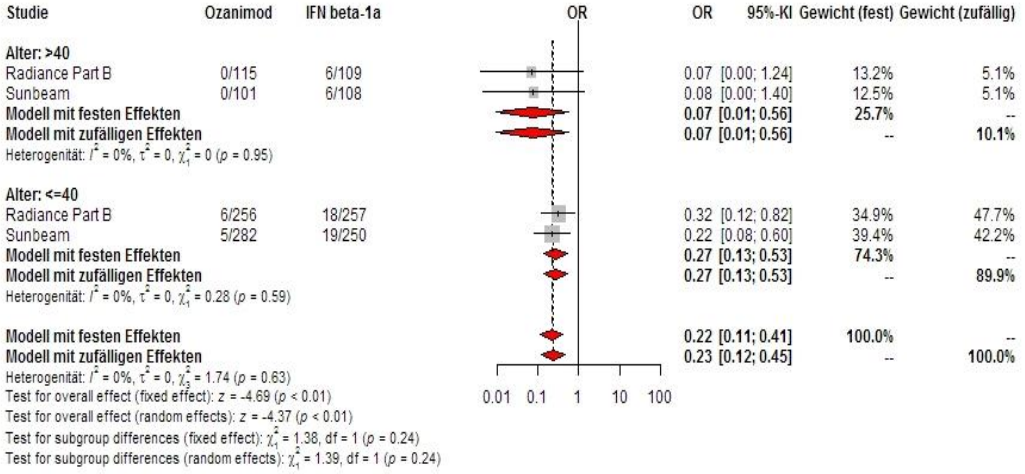

Abbildung 243: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

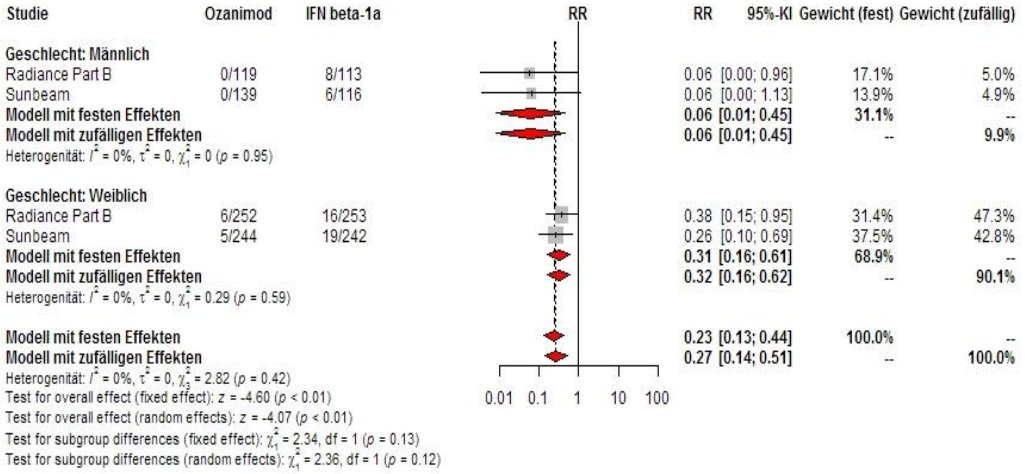

Abbildung 244: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

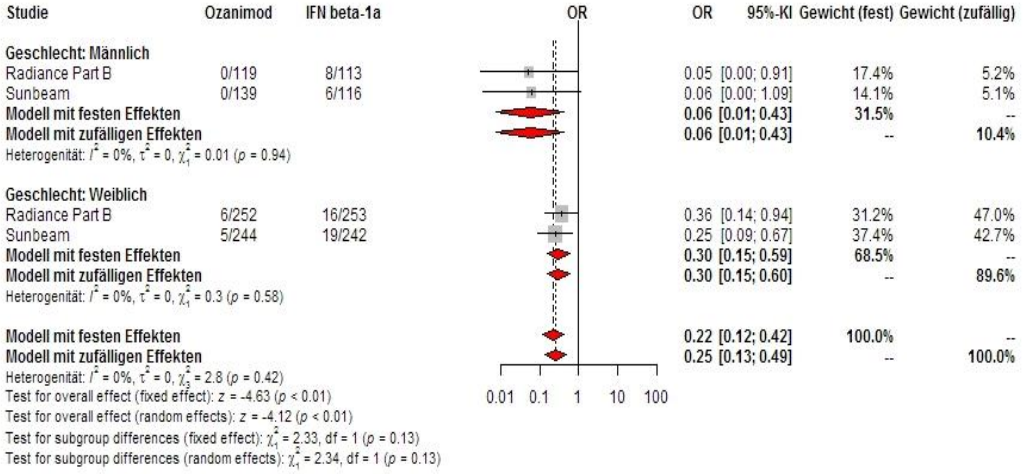

Abbildung 244: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

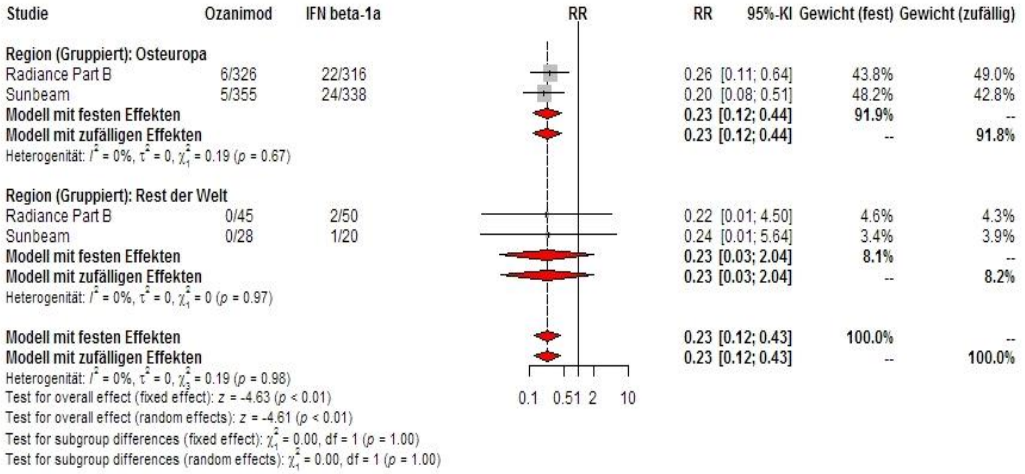

Abbildung 245: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

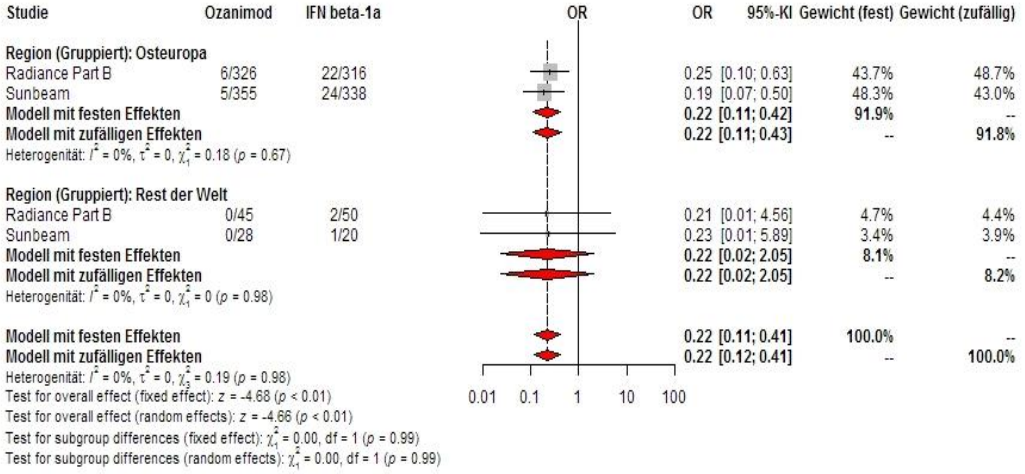

Abbildung 245: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

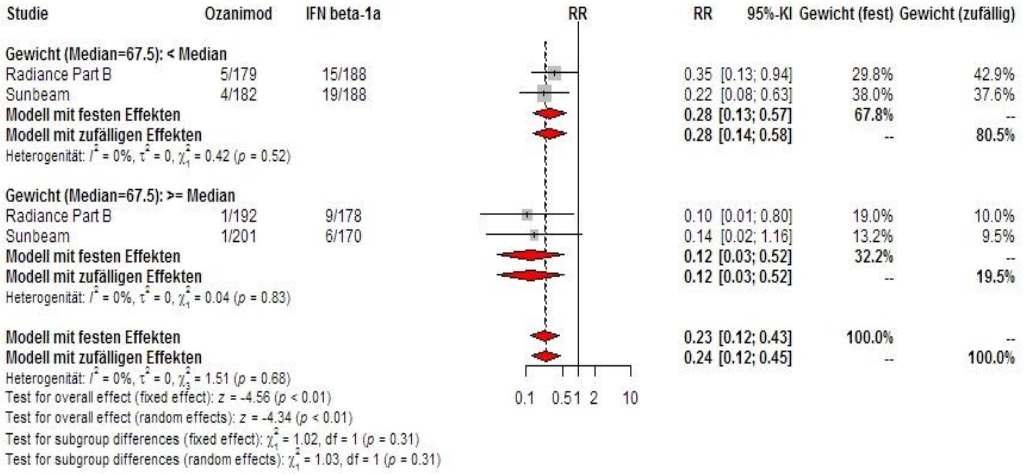

Abbildung 246: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

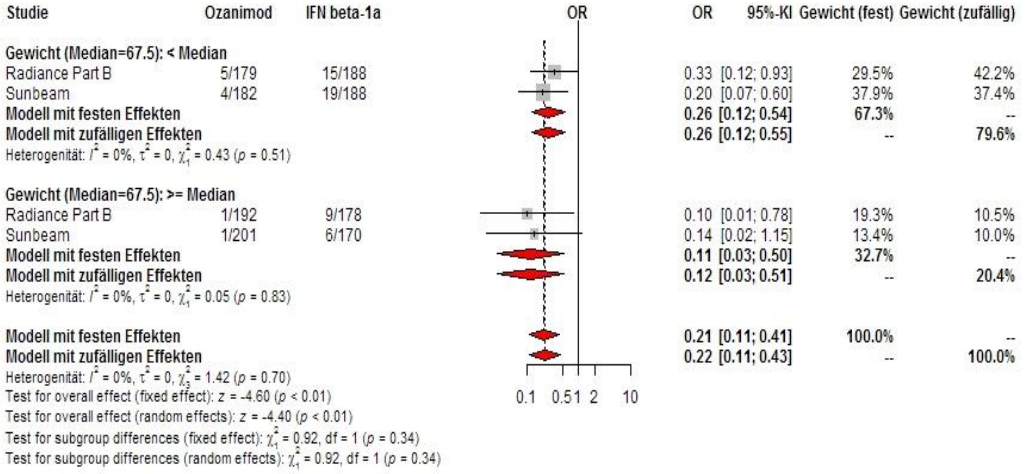

Abbildung 246: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

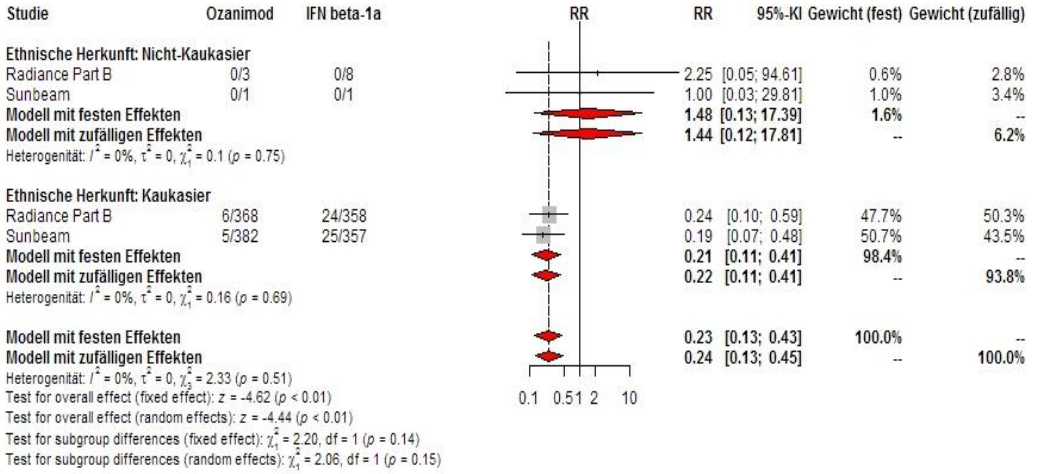

Abbildung 247: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

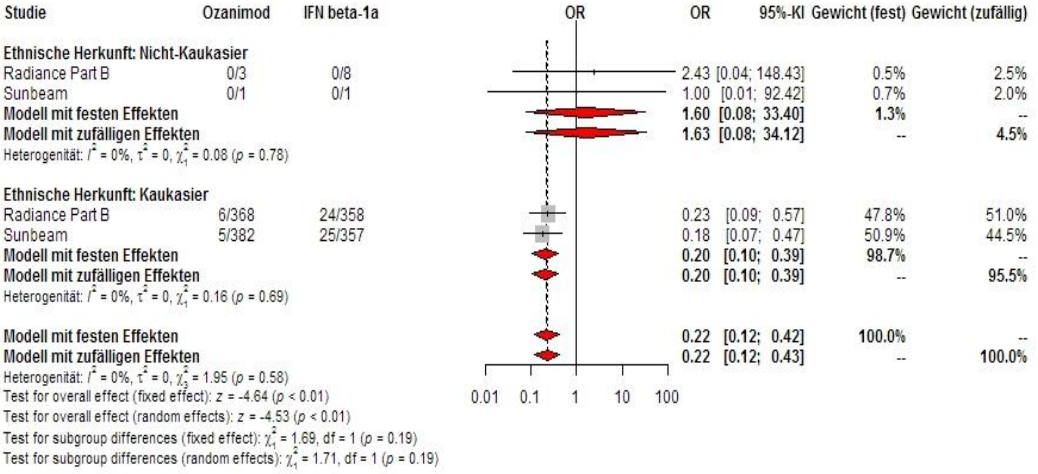

Abbildung 247: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

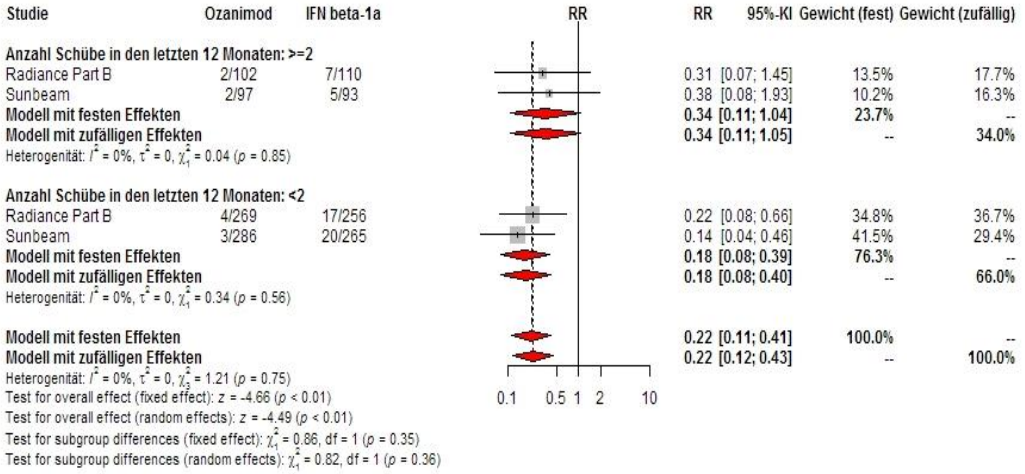

Abbildung 248: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

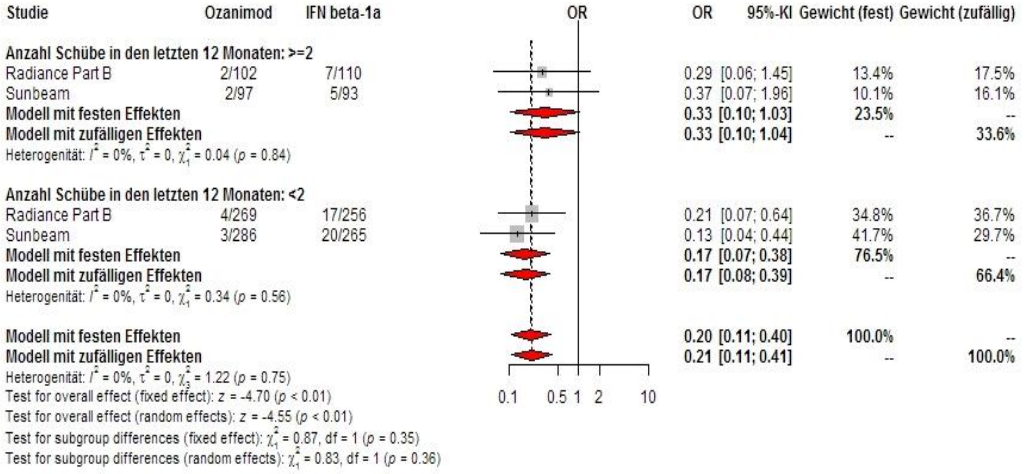

Abbildung 248: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

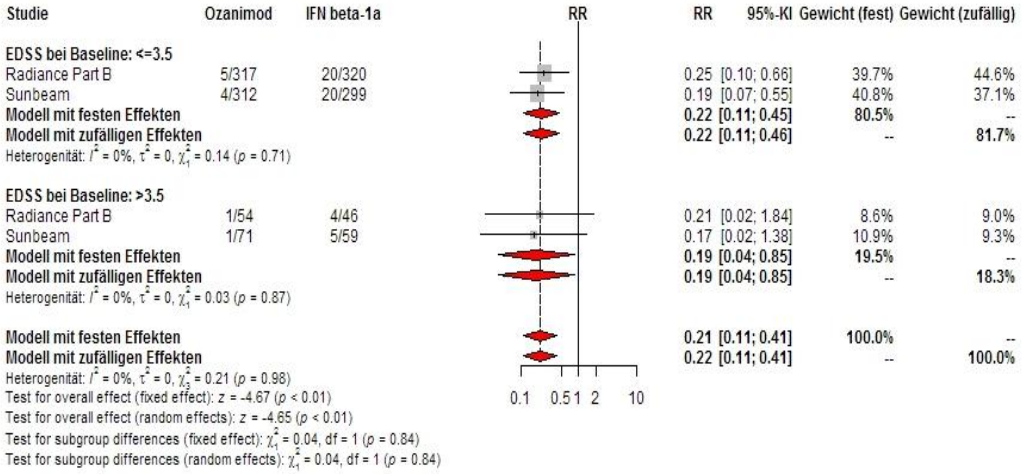

Abbildung 249: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

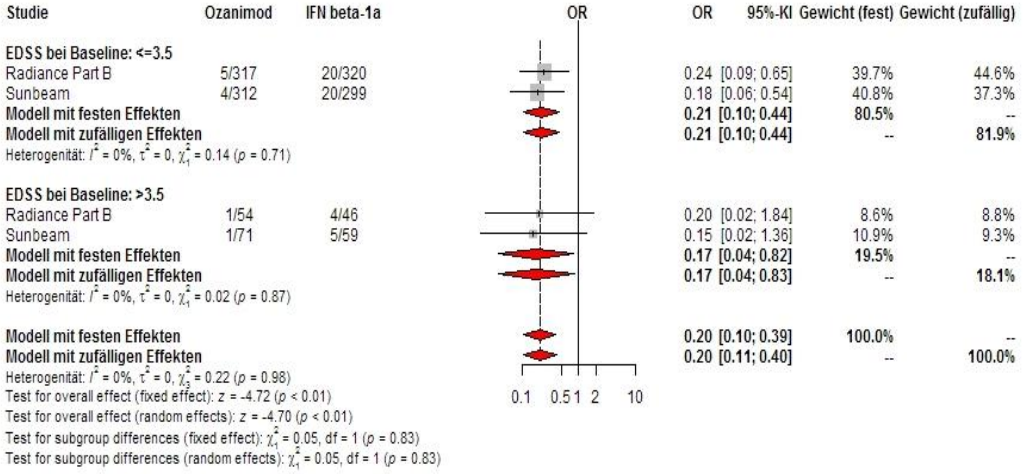

Abbildung 249: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

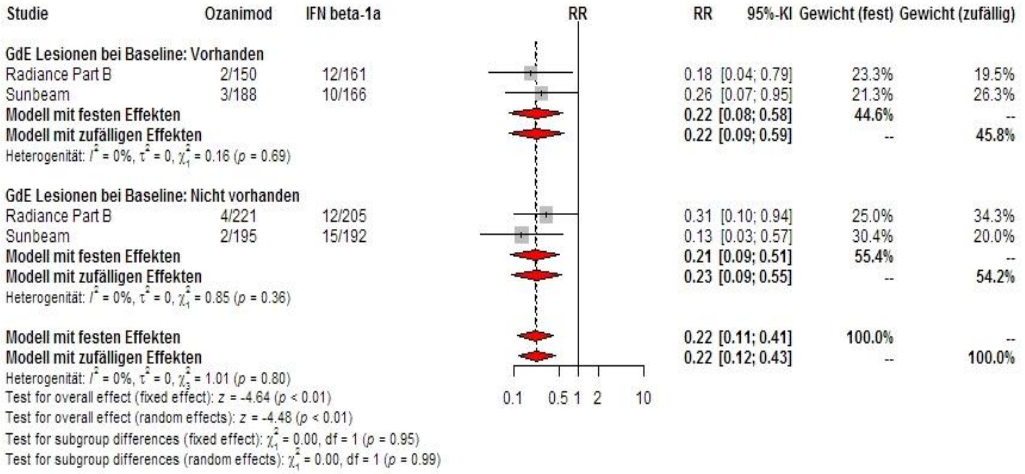

Abbildung 250: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

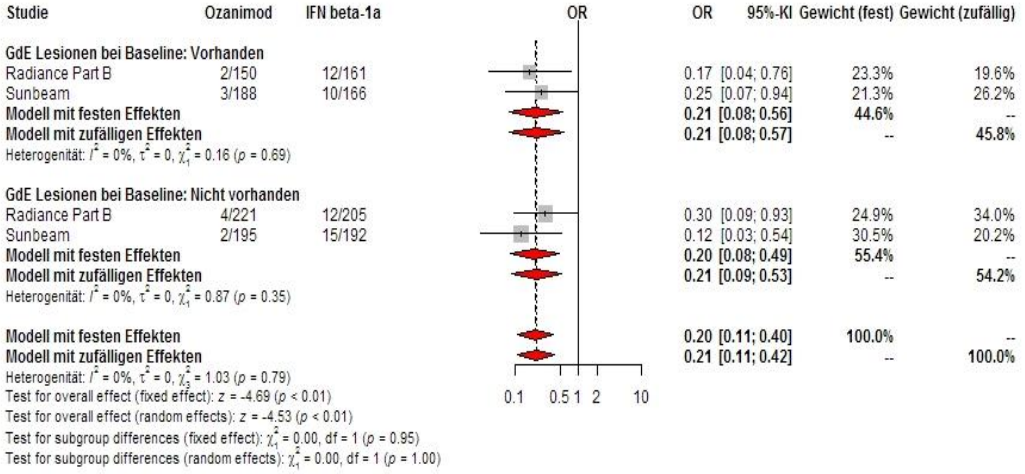

Abbildung 250: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

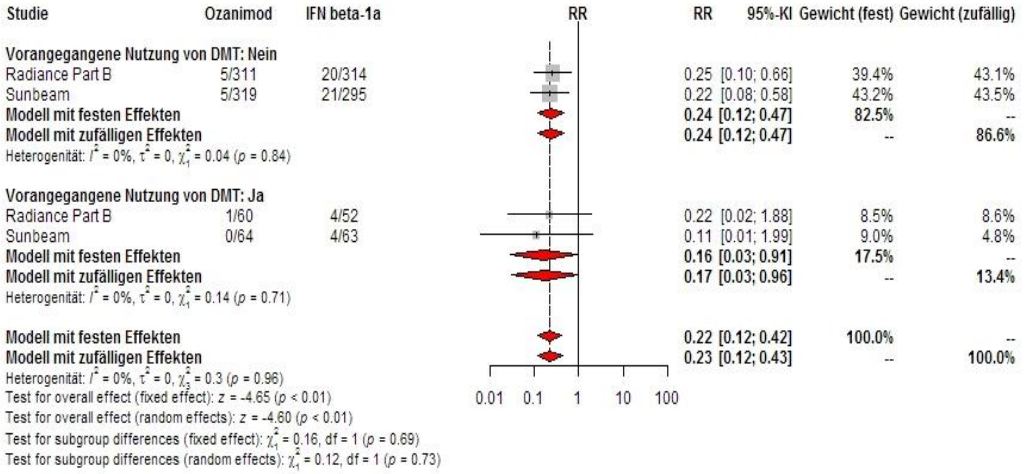

Abbildung 251: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

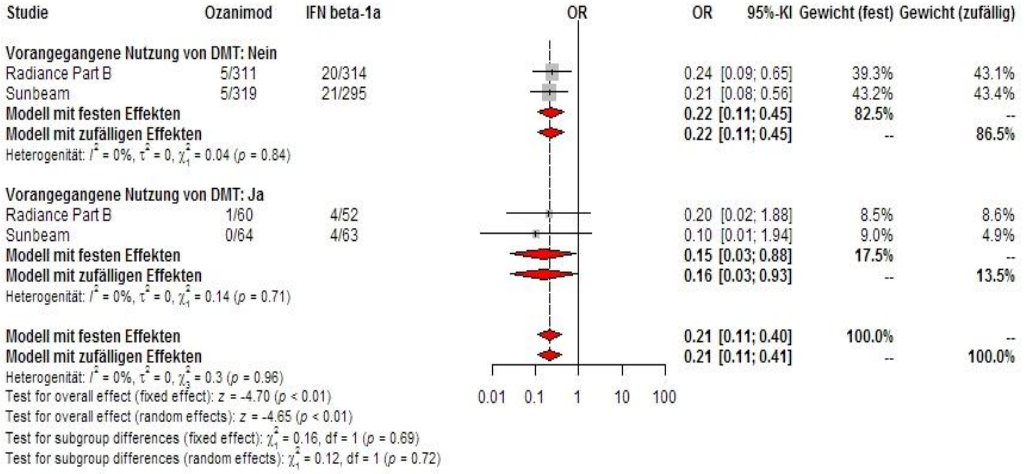

Abbildung 251: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt jegliche UE nach PT: Fieber, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.3.1.4 Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE

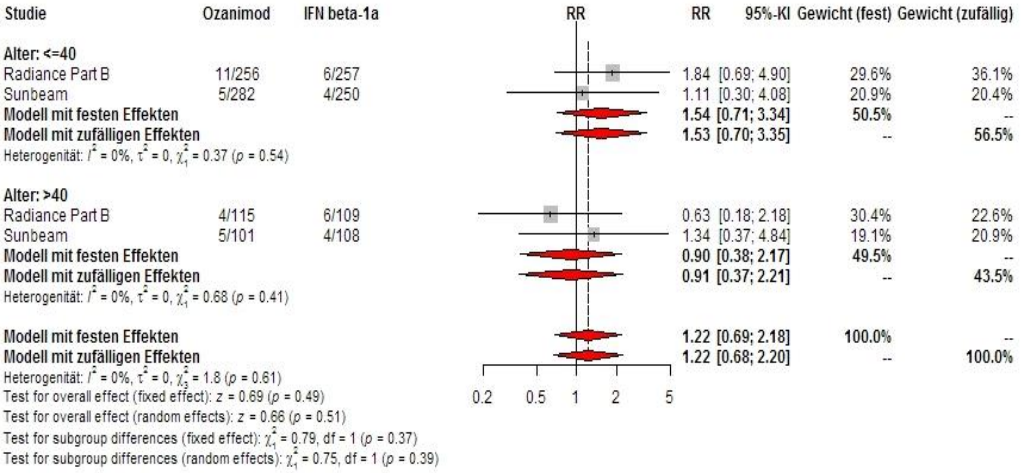

Abbildung 252: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

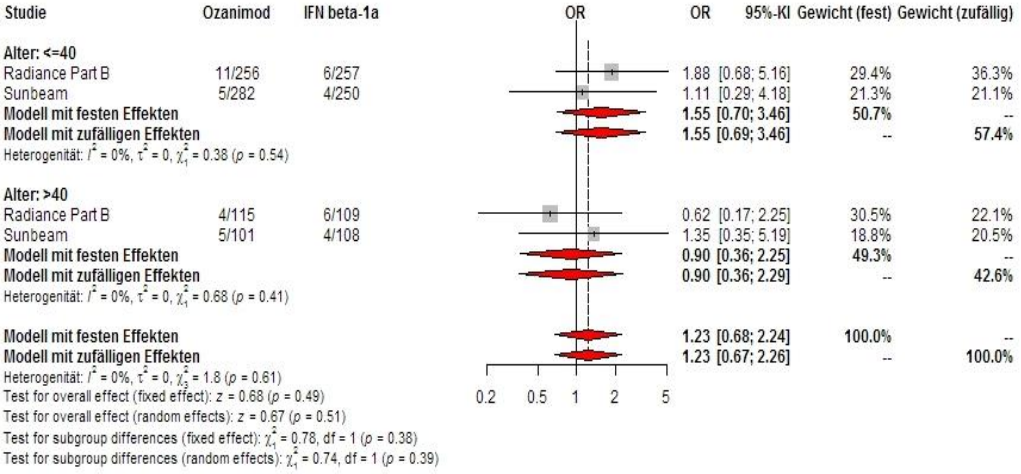

Abbildung 252: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

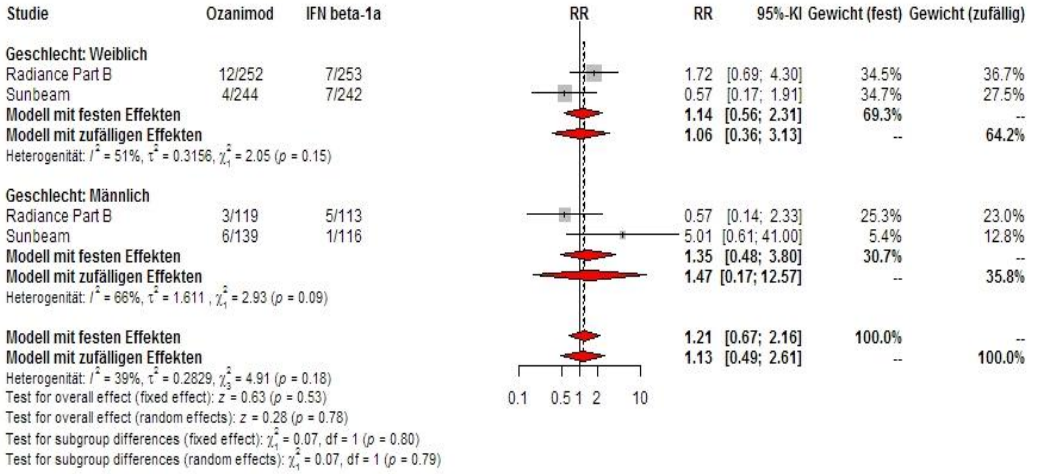

Abbildung 253: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

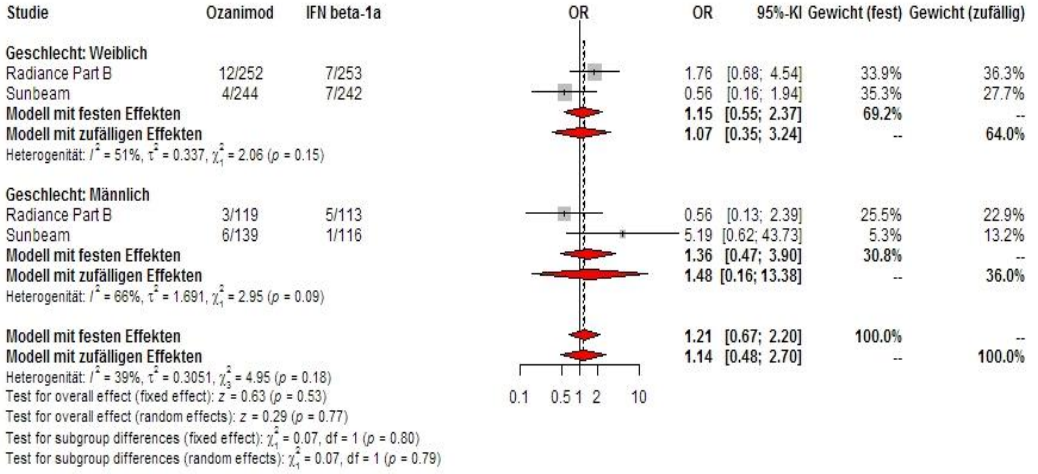

Abbildung 253: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

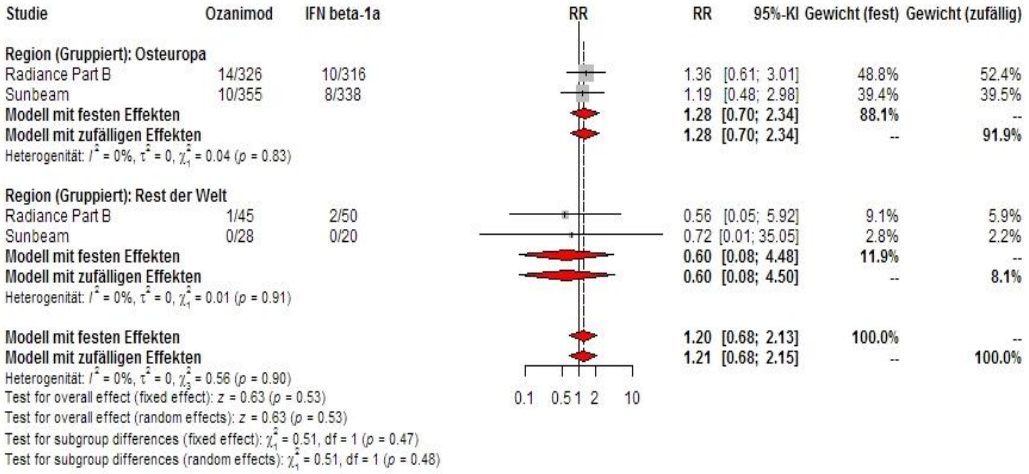

Abbildung 254: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

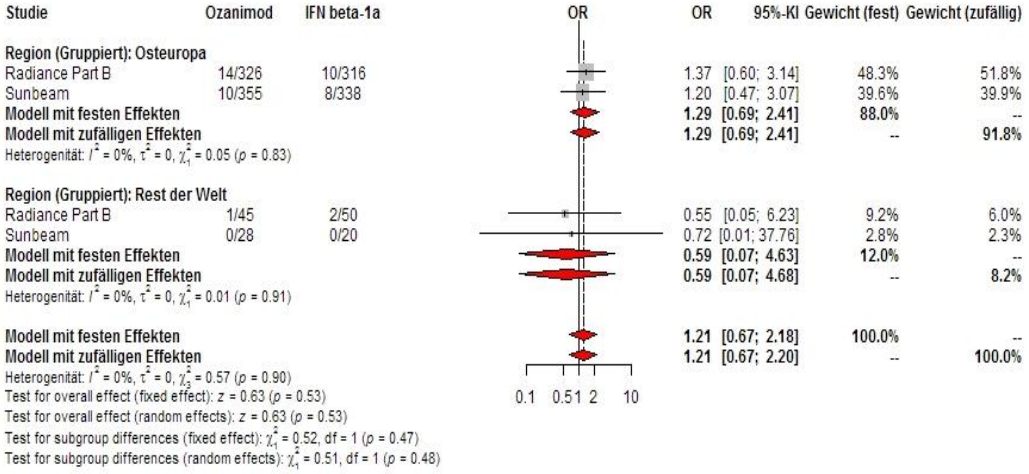

Abbildung 254: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

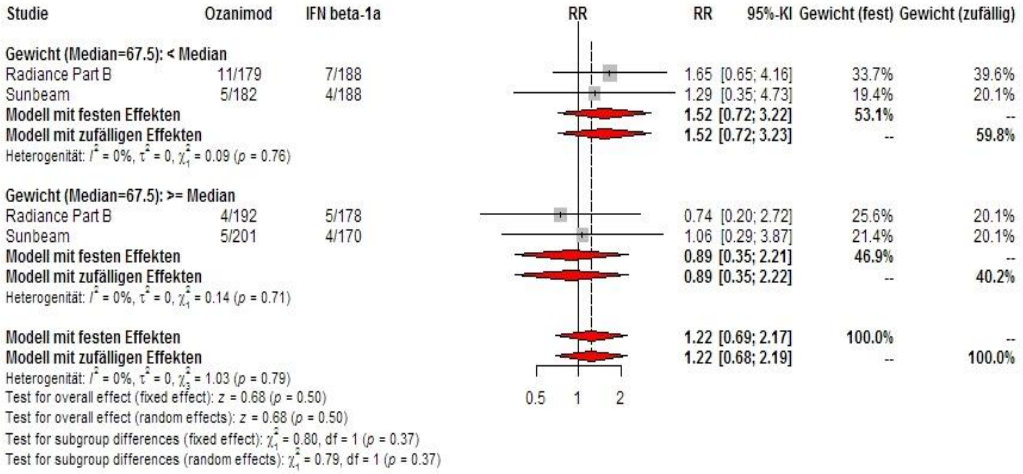

Abbildung 255: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

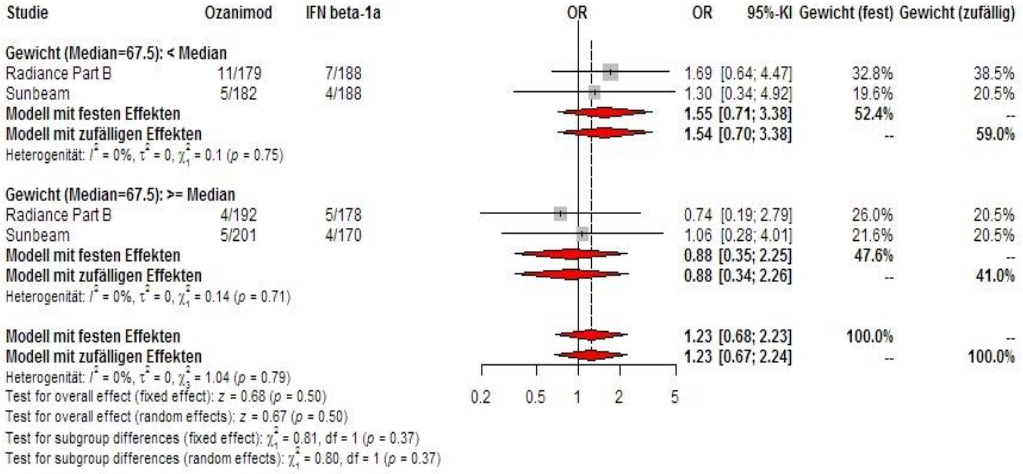

Abbildung 255: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

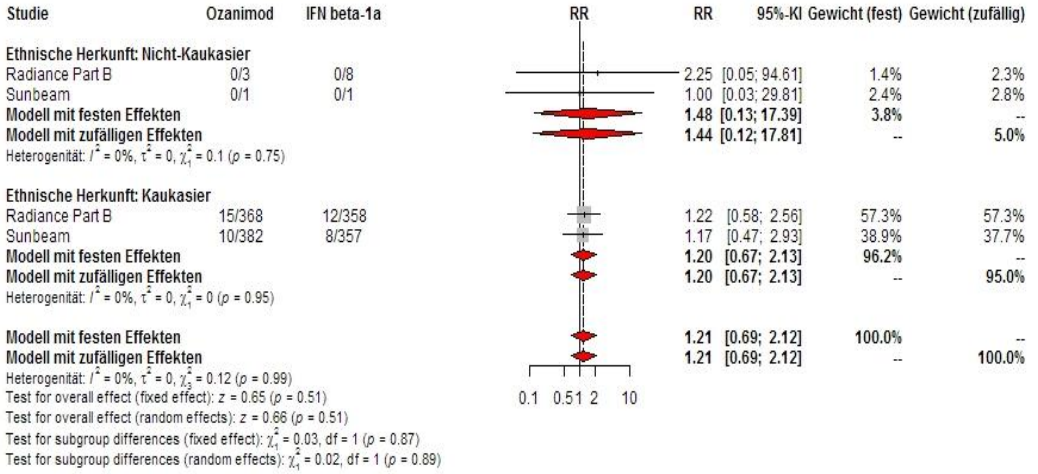

Abbildung 256: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

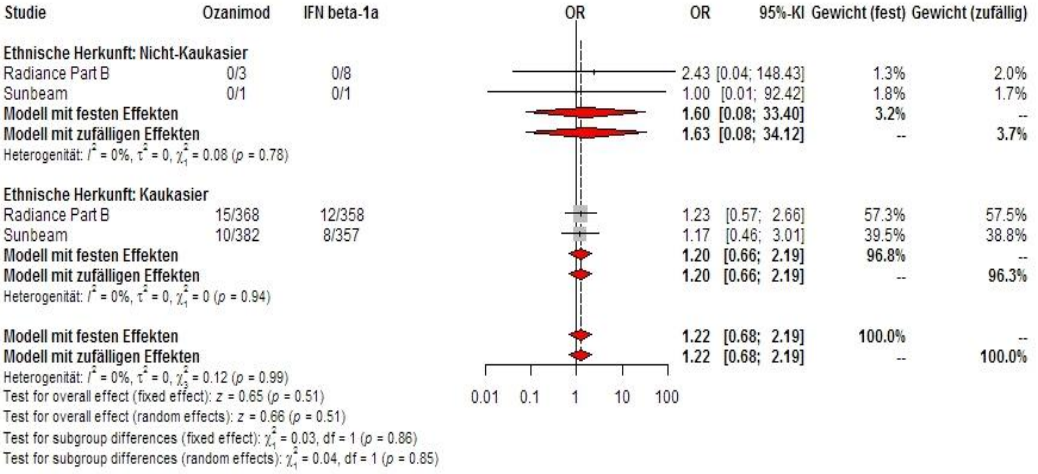

Abbildung 256: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

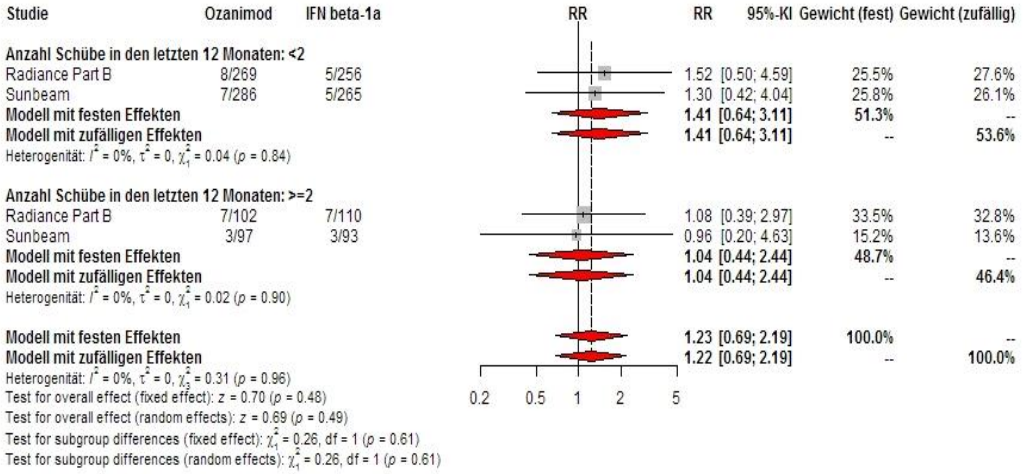

Abbildung 257: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

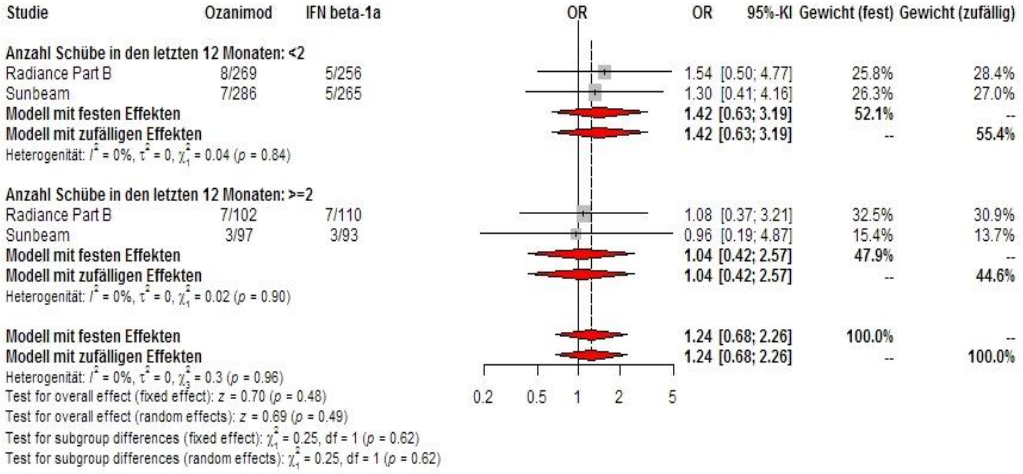

Abbildung 257: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

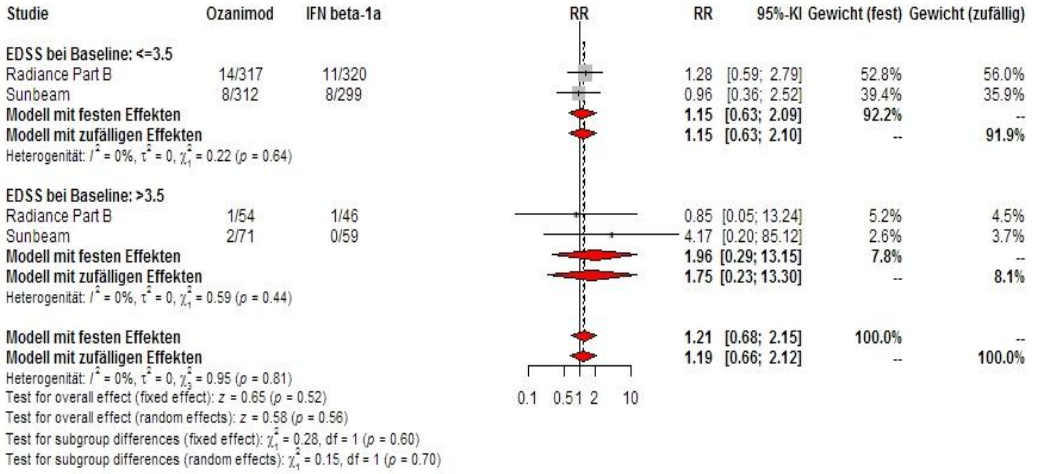

Abbildung 258: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

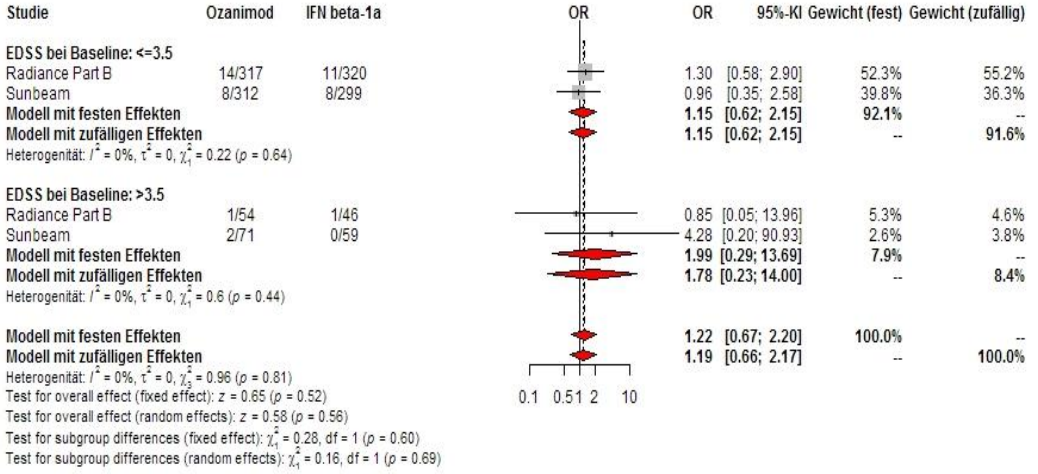

Abbildung 258: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

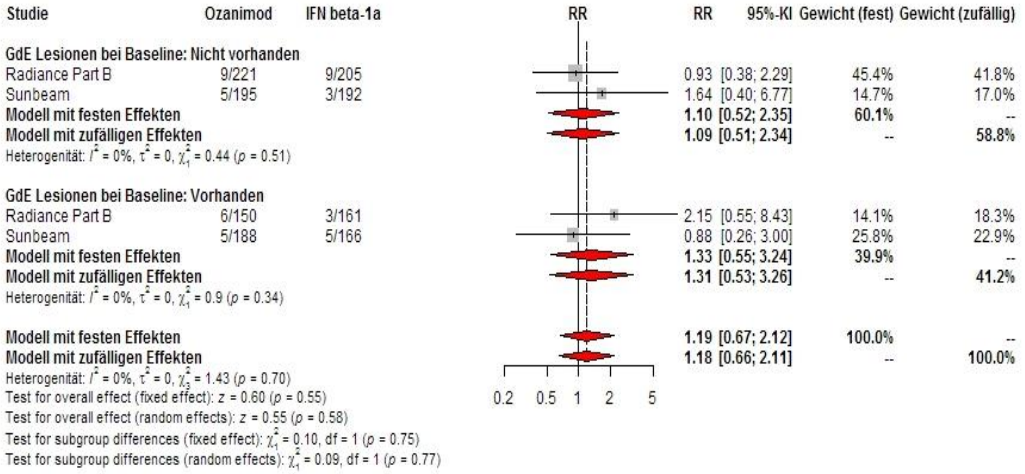

Abbildung 259: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

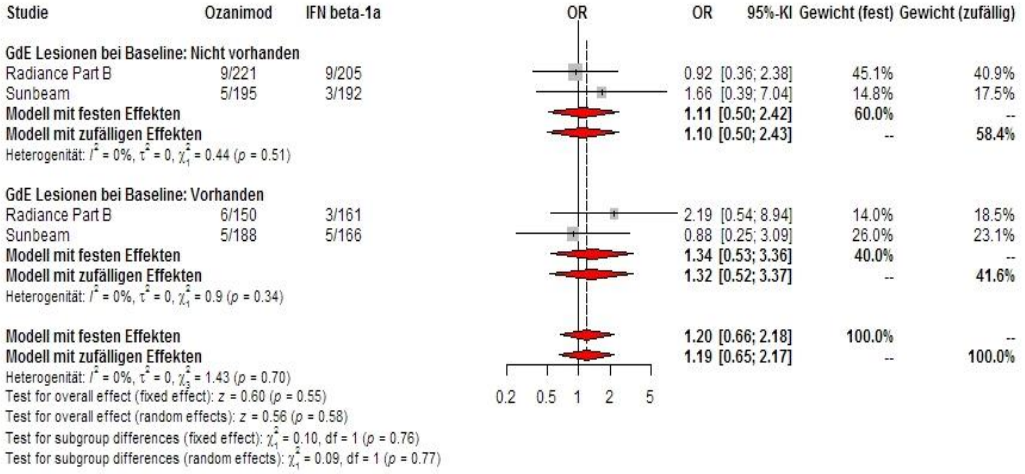

Abbildung 259: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

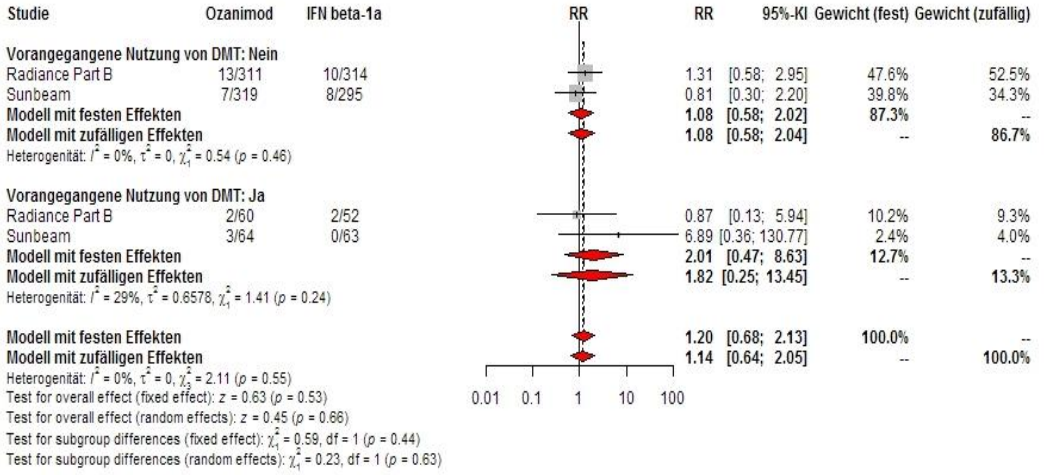

Abbildung 260: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

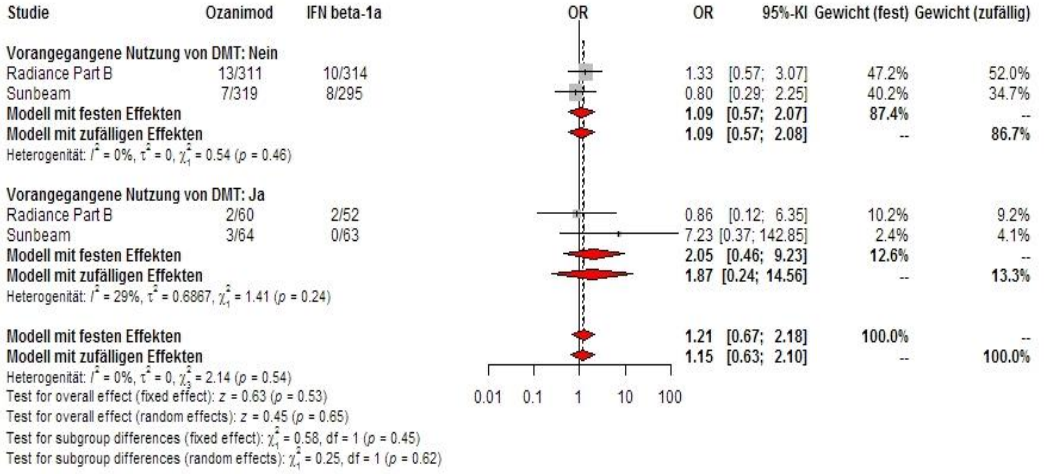

Abbildung 260: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.3.1.5 Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE

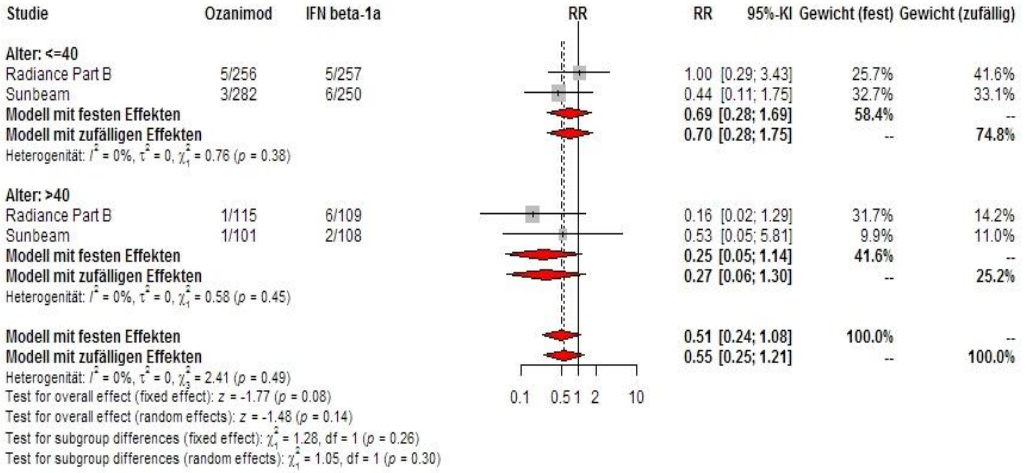

Abbildung 261: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

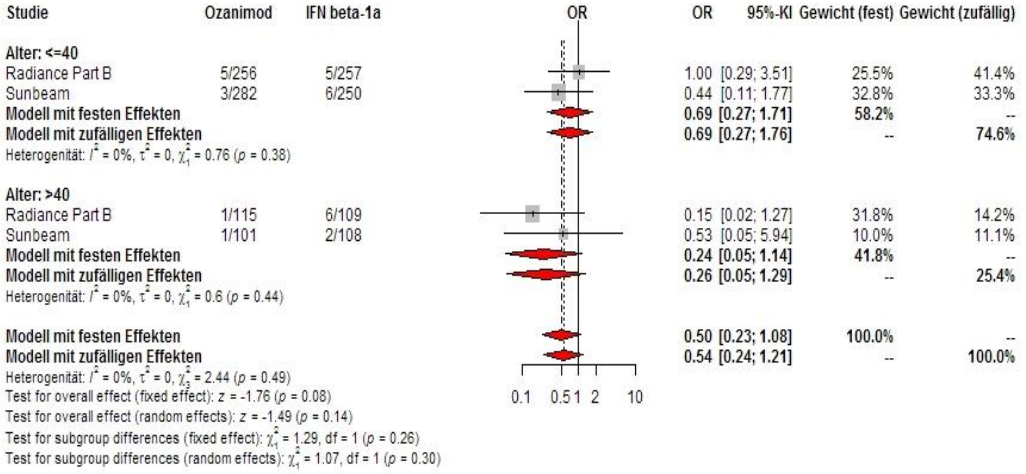

Abbildung 261: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

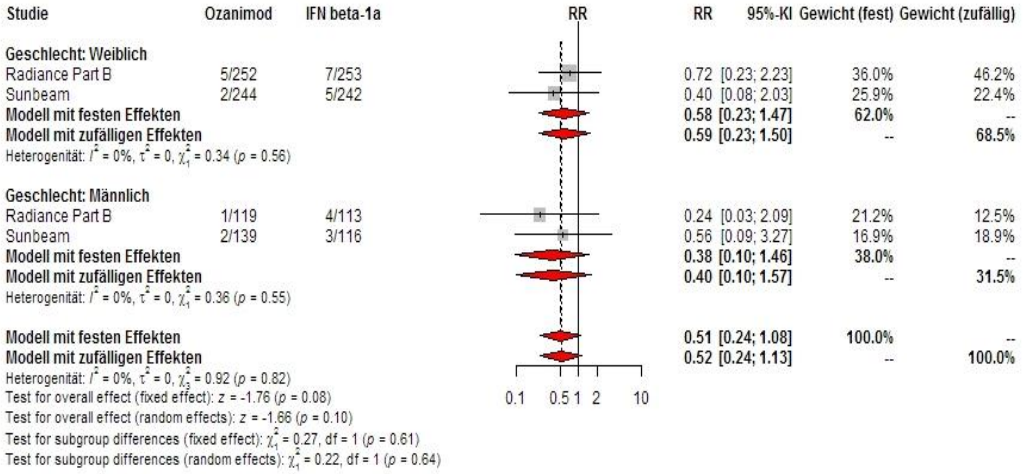

Abbildung 262: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

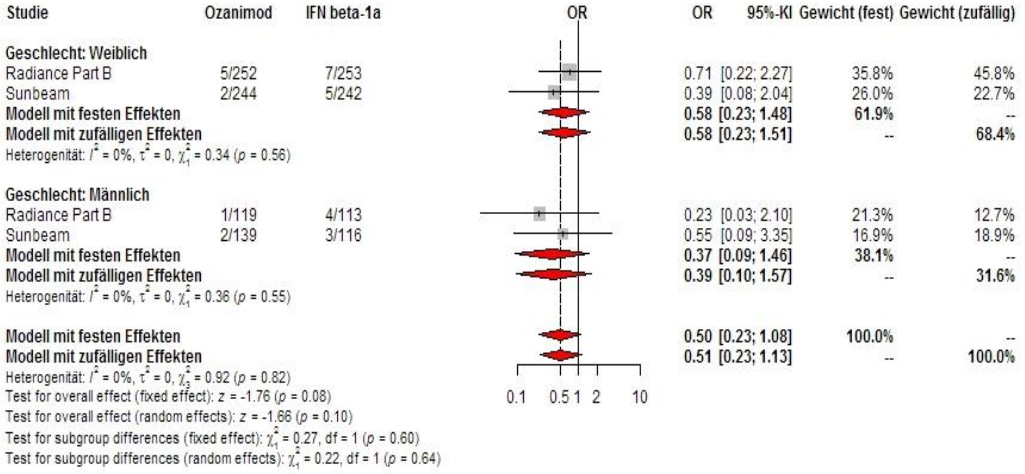

Abbildung 262: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

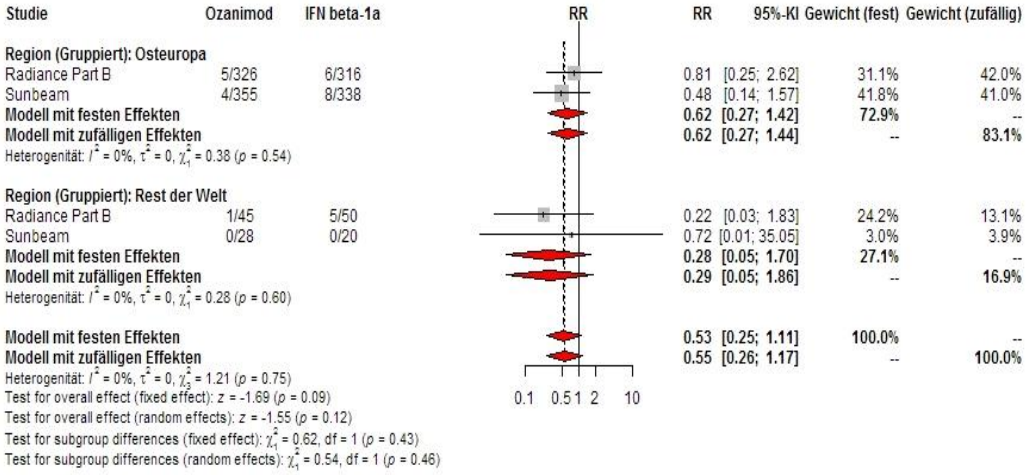

Abbildung 263: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

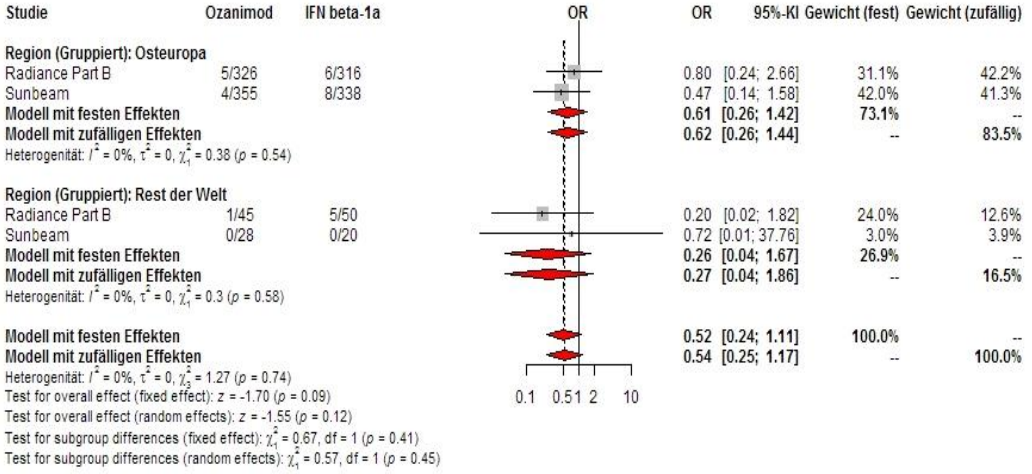

Abbildung 263: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

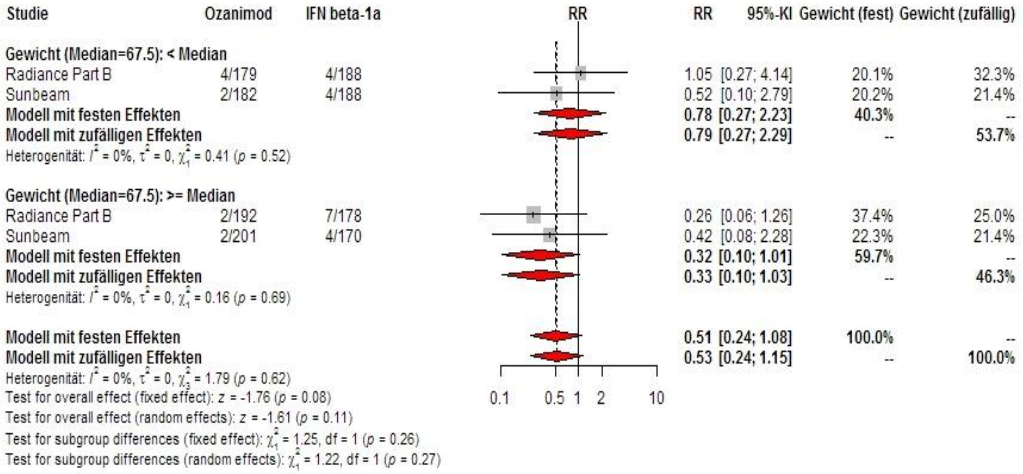

Abbildung 264: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

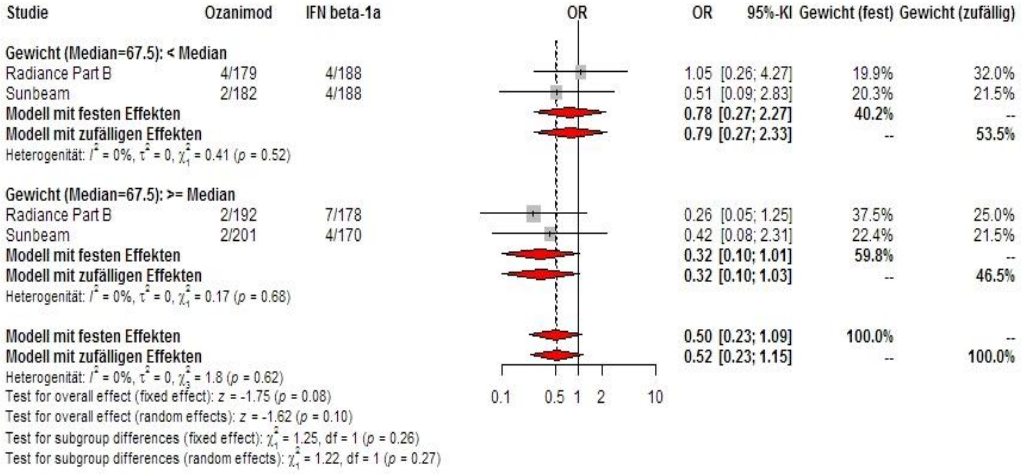

Abbildung 264: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

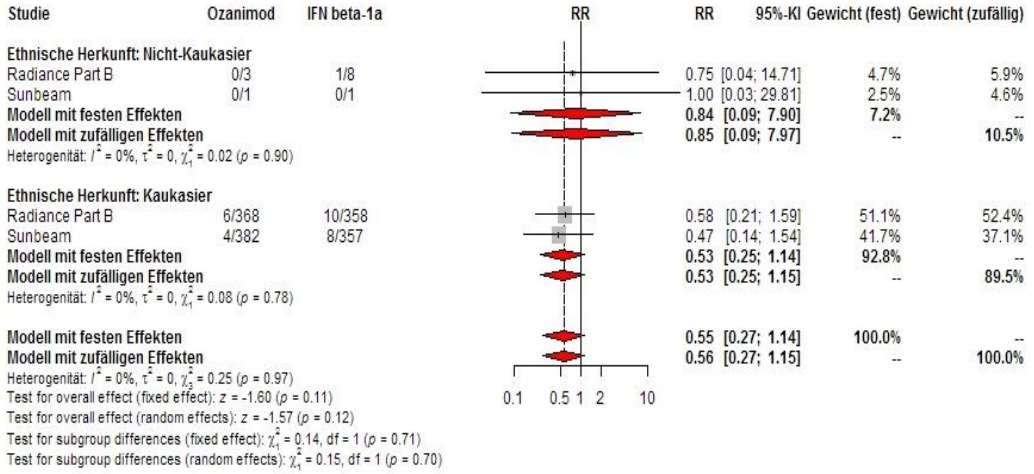

Abbildung 265: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

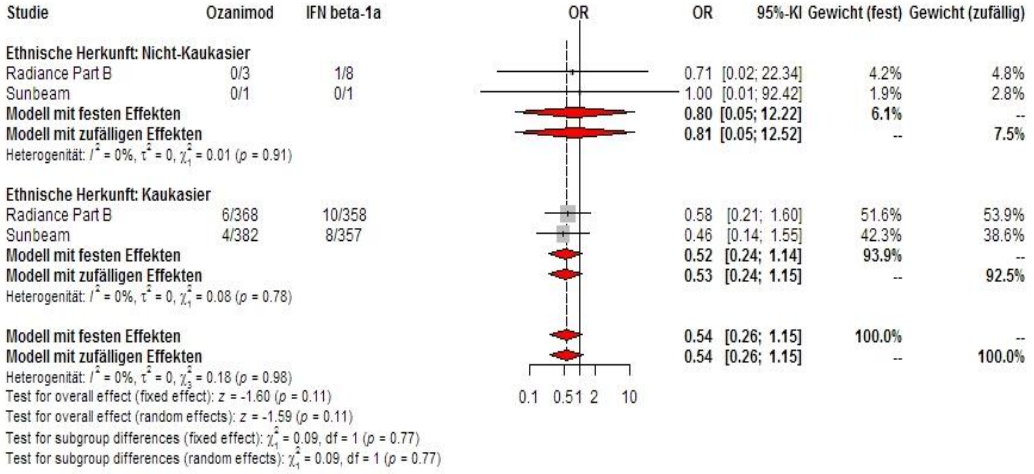

Abbildung 265: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

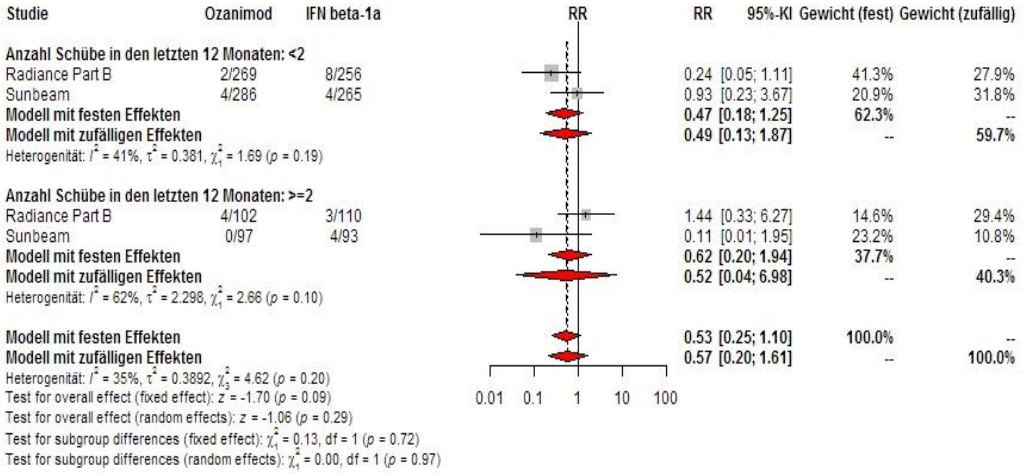

Abbildung 266: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

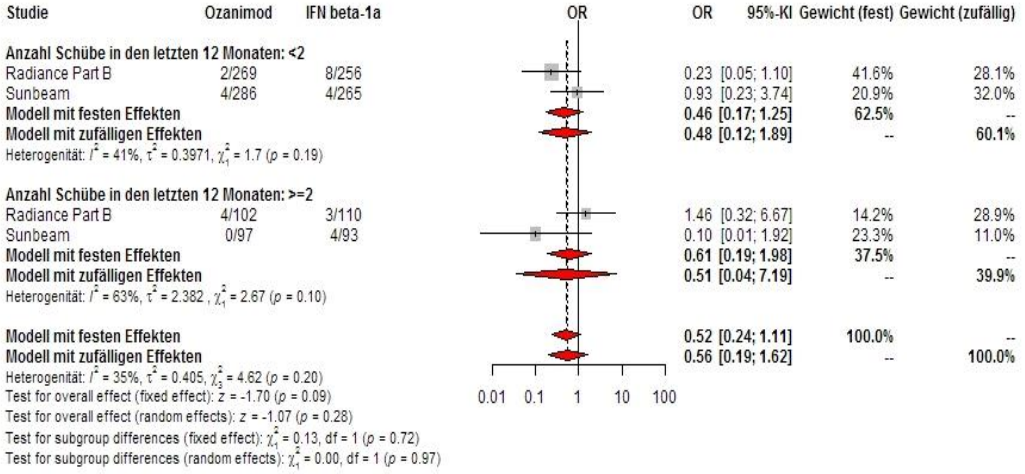

Abbildung 266: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

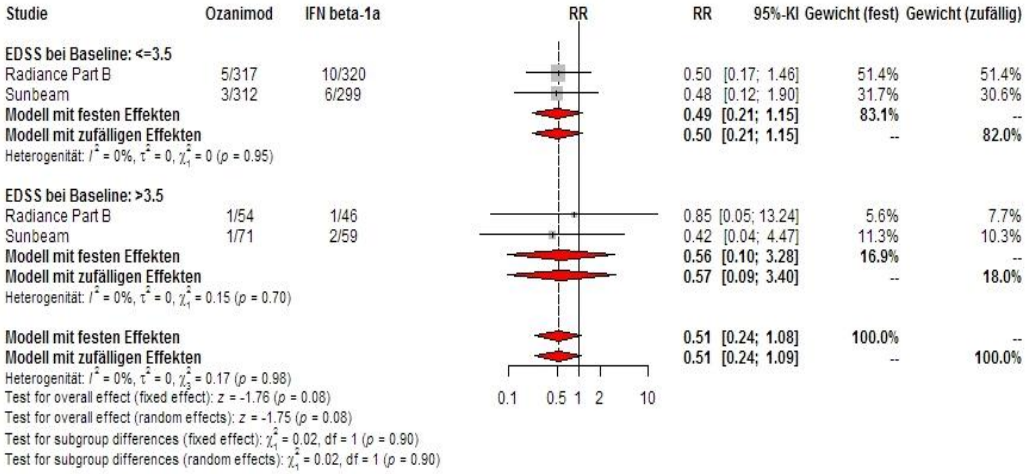

Abbildung 267: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

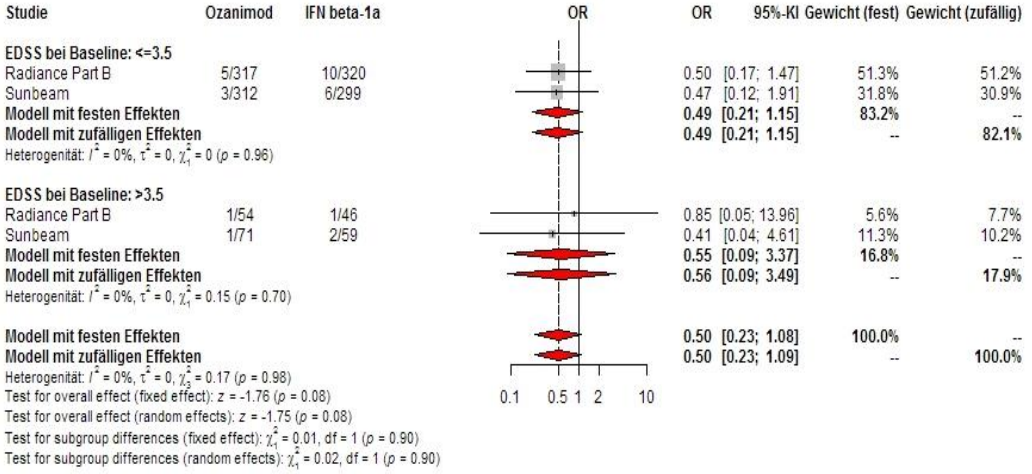

Abbildung 267: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

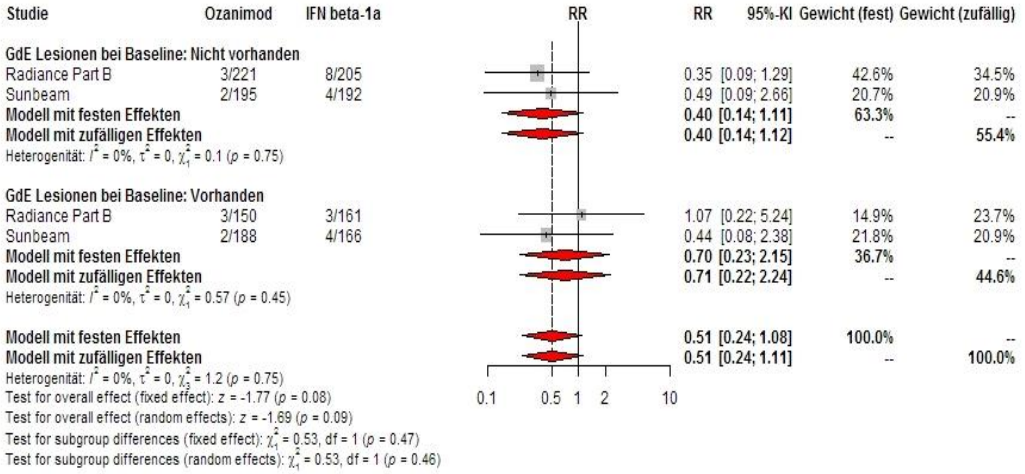

Abbildung 268: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

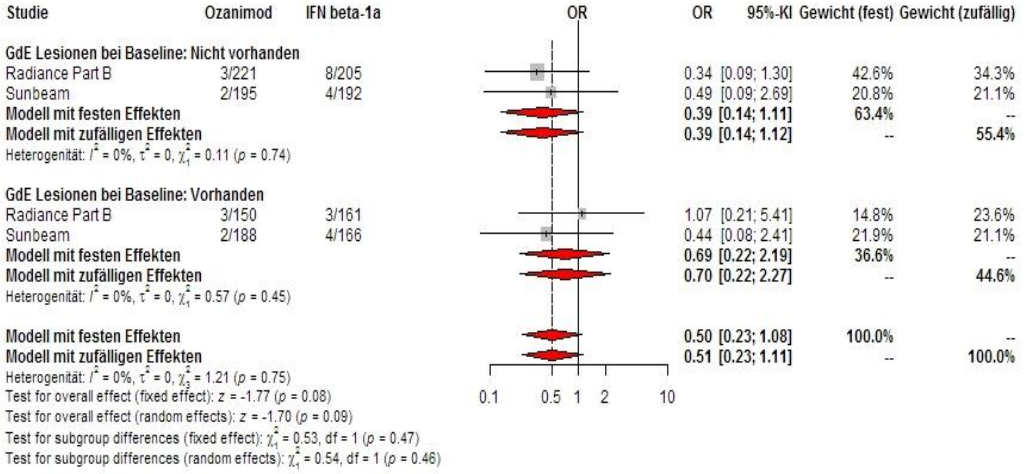

Abbildung 268: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

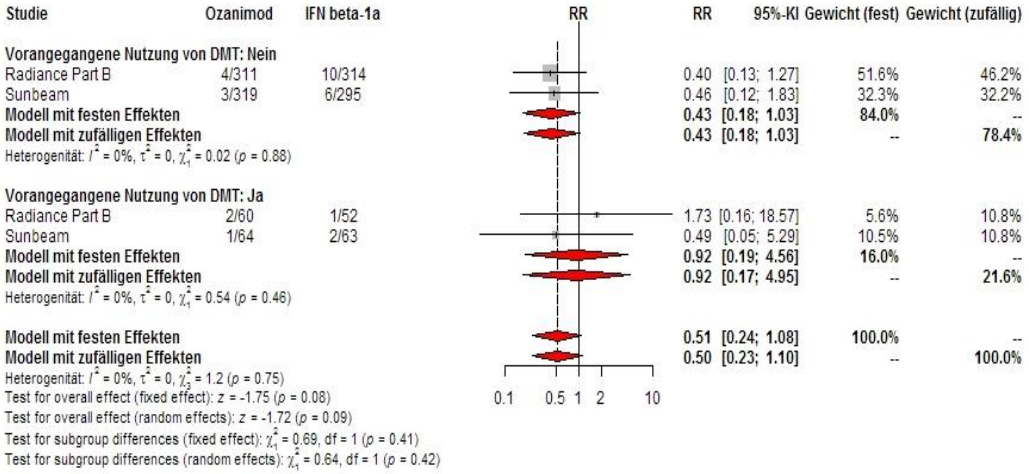

Abbildung 269: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

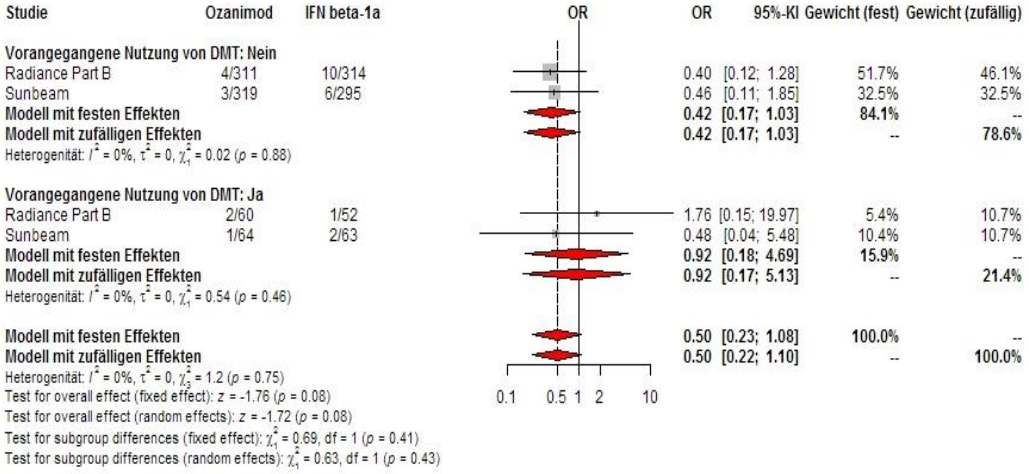

Abbildung 269: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt Schwere UE, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.3.1.6 Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen eines UE

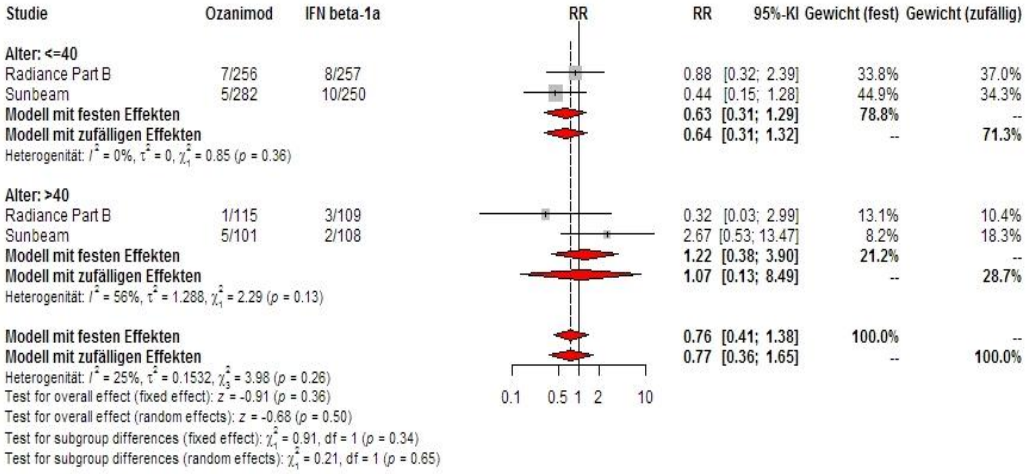

Abbildung 270: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

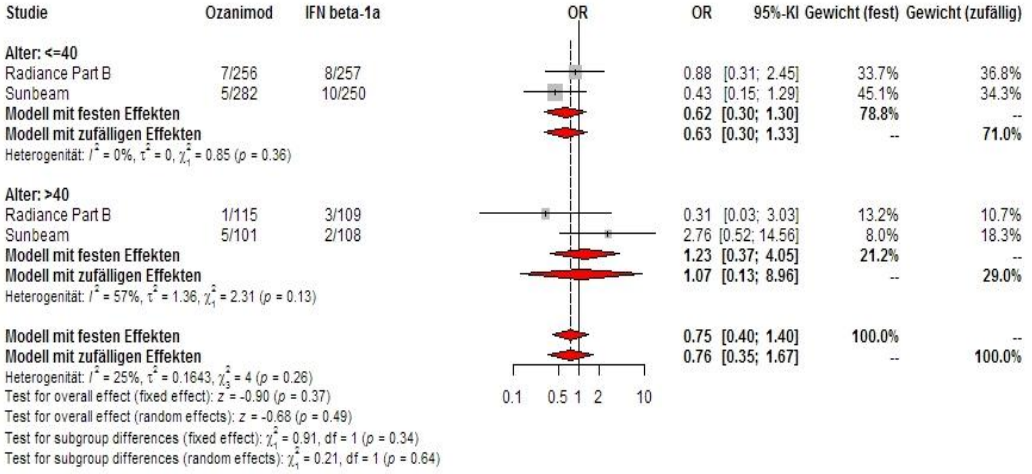

Abbildung 270: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

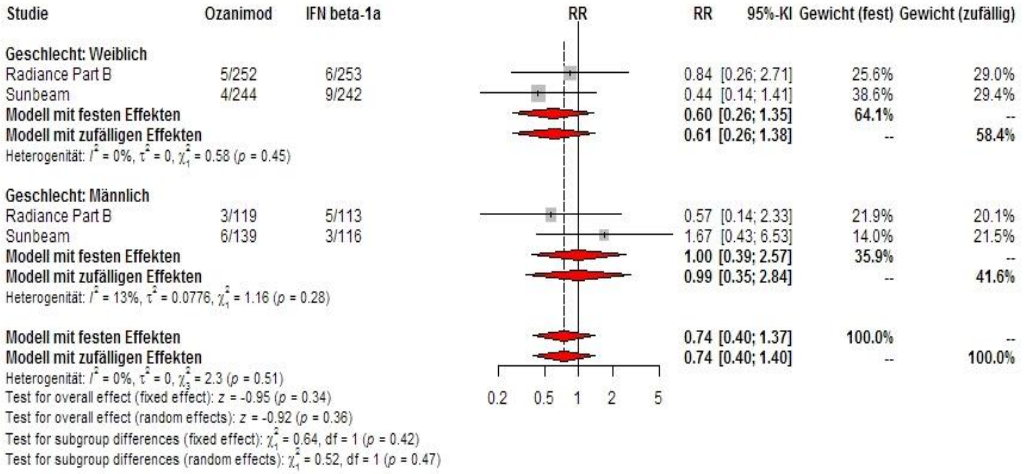

Abbildung 271: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

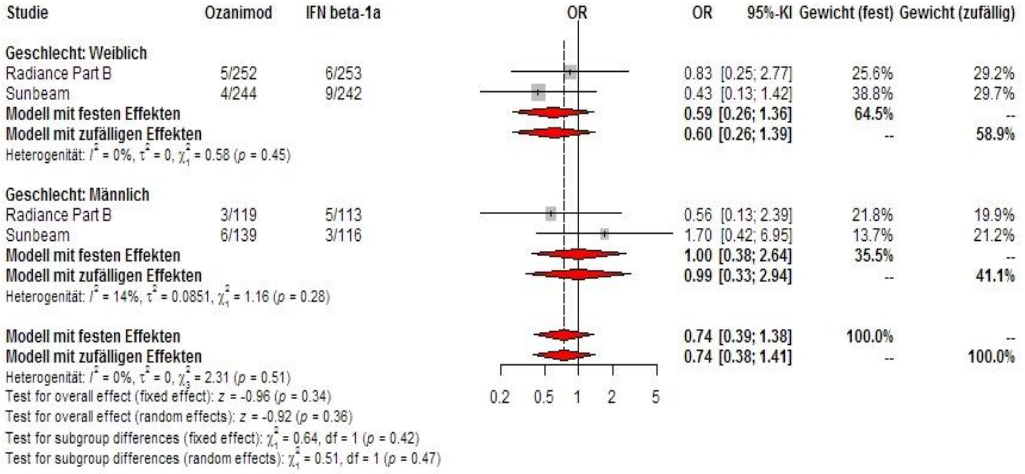

Abbildung 271: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

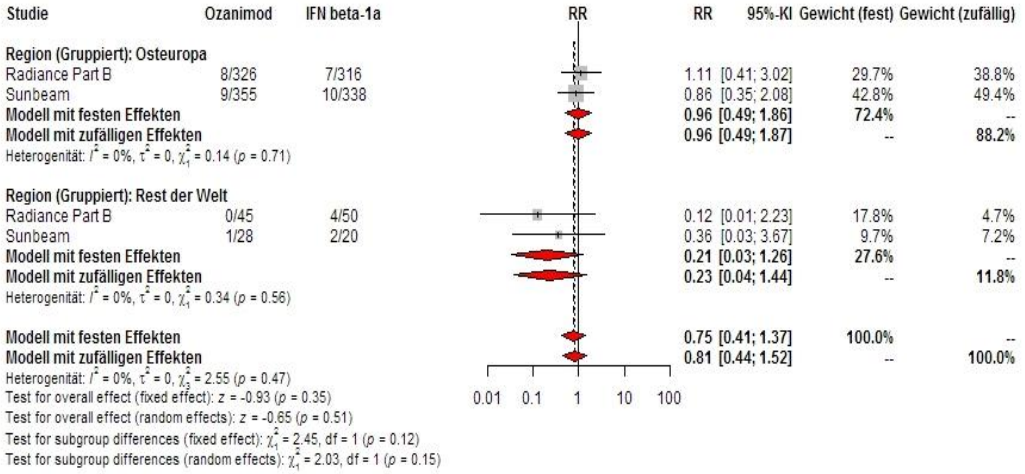

Abbildung 272: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

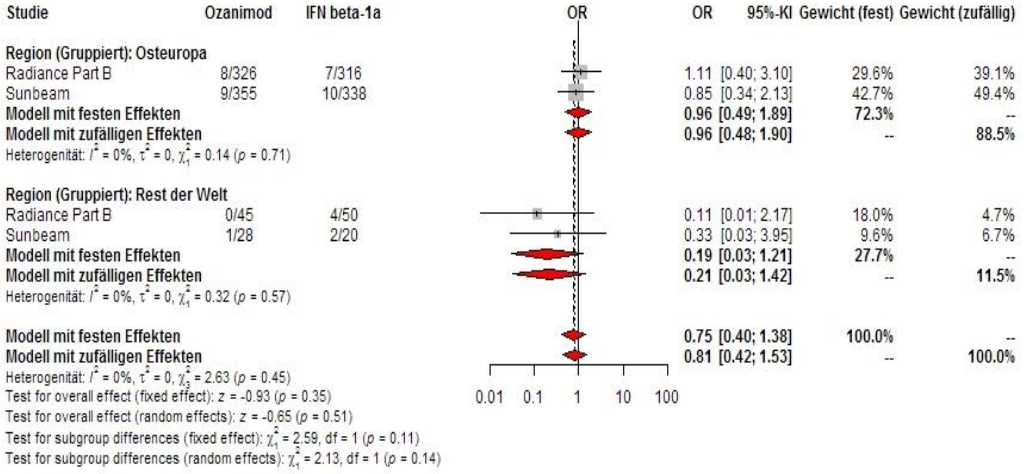

Abbildung 272: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

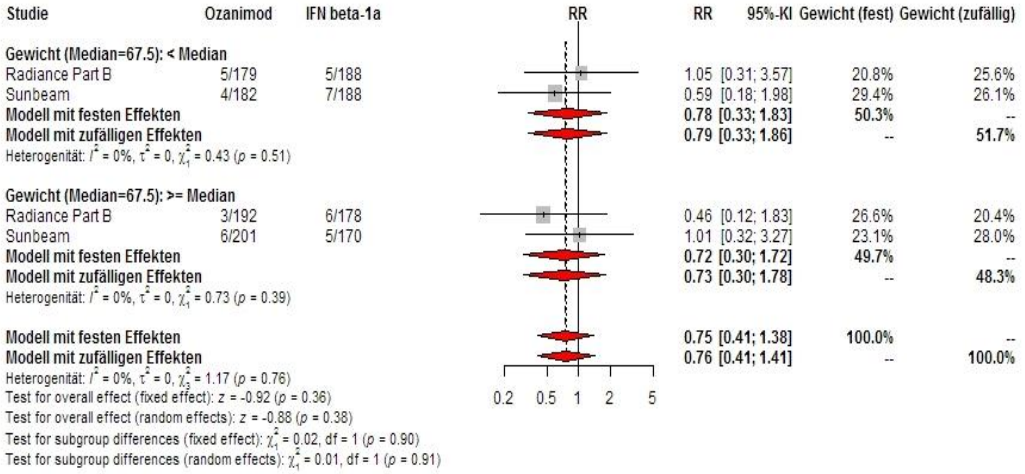

Abbildung 273: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

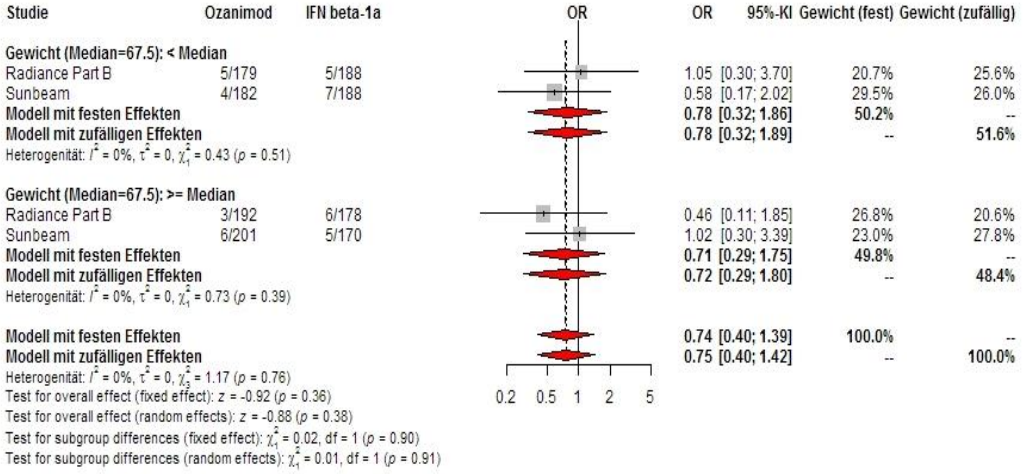

Abbildung 273: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

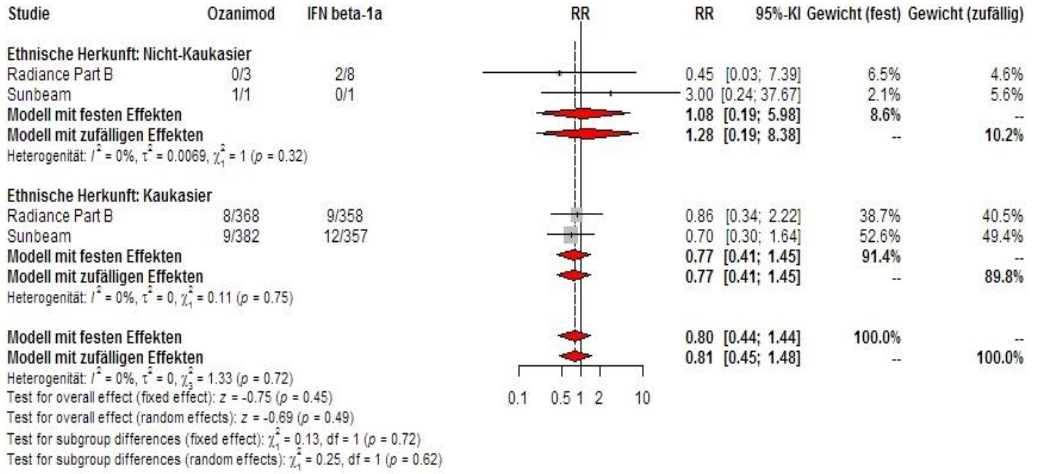

Abbildung 274: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

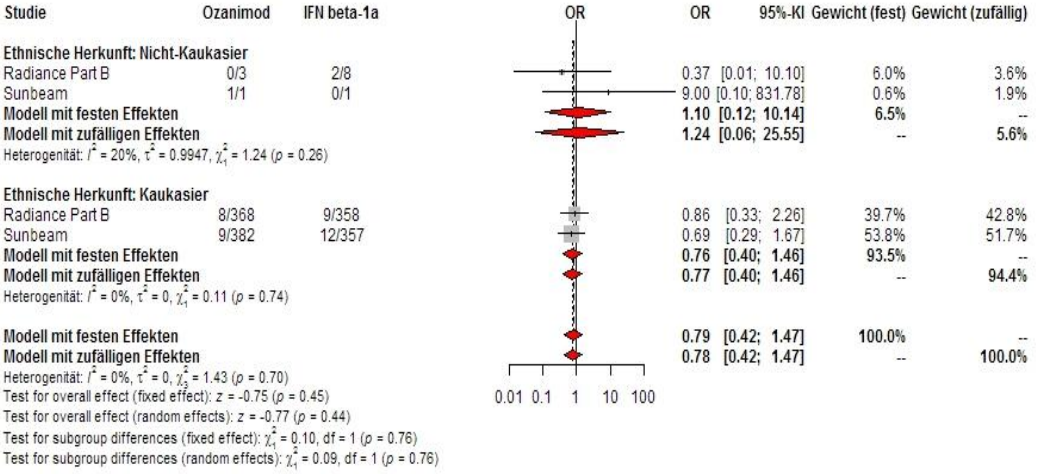

Abbildung 274: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

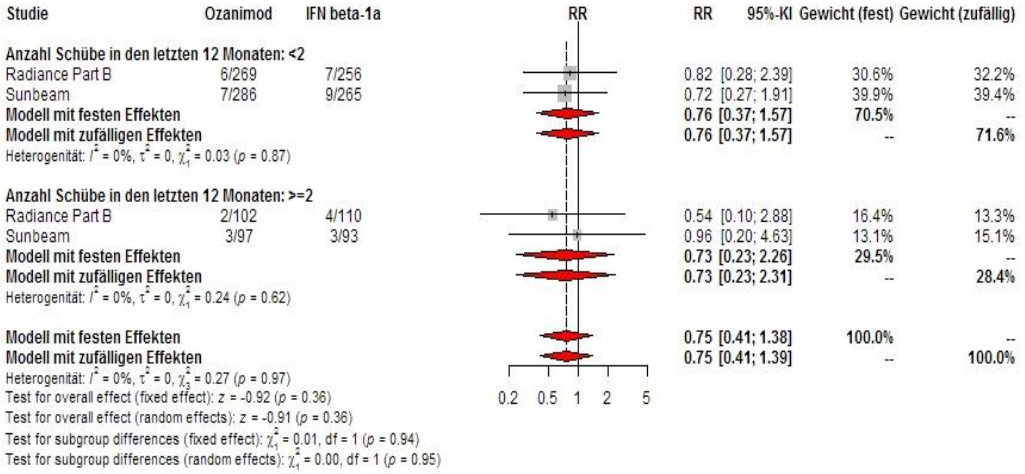

Abbildung 275: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

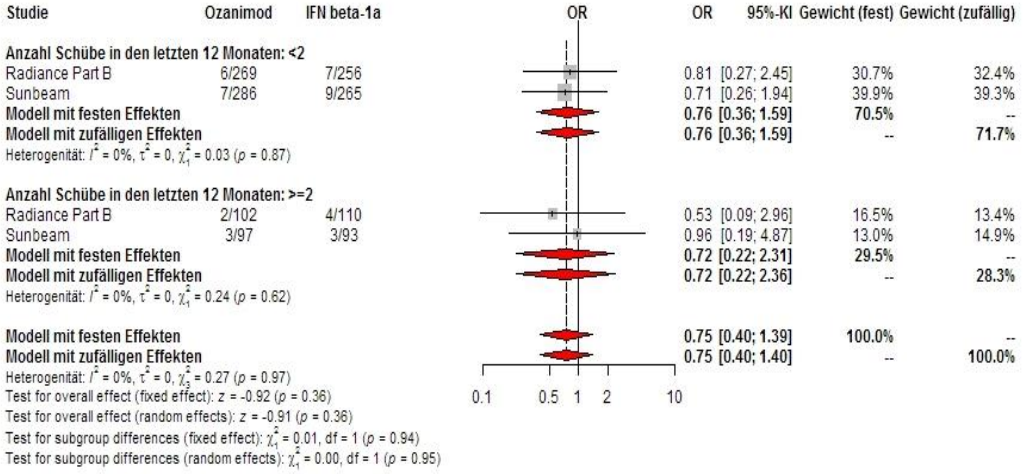

Abbildung 275: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

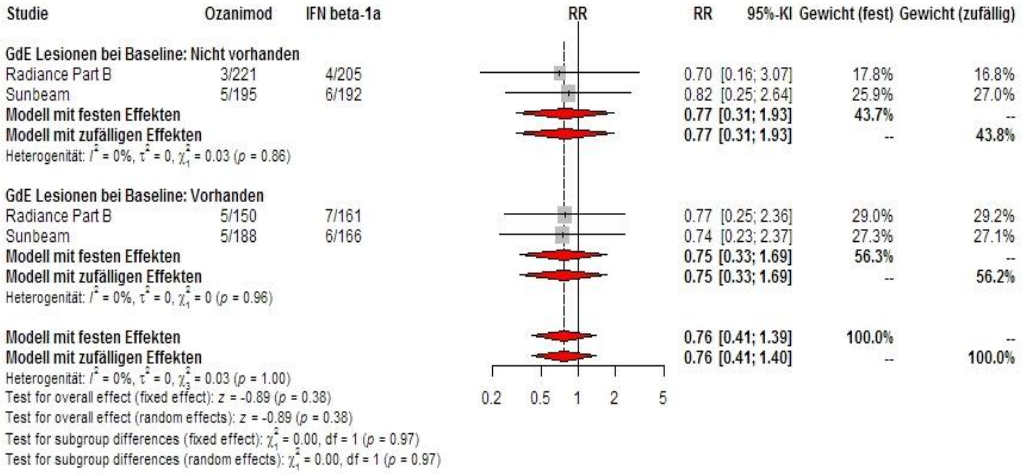

Abbildung 276: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

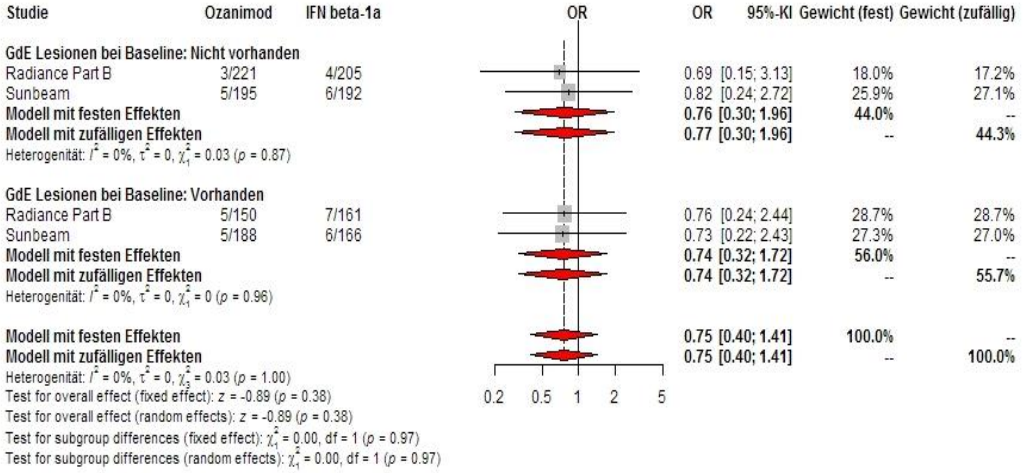

Abbildung 276: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

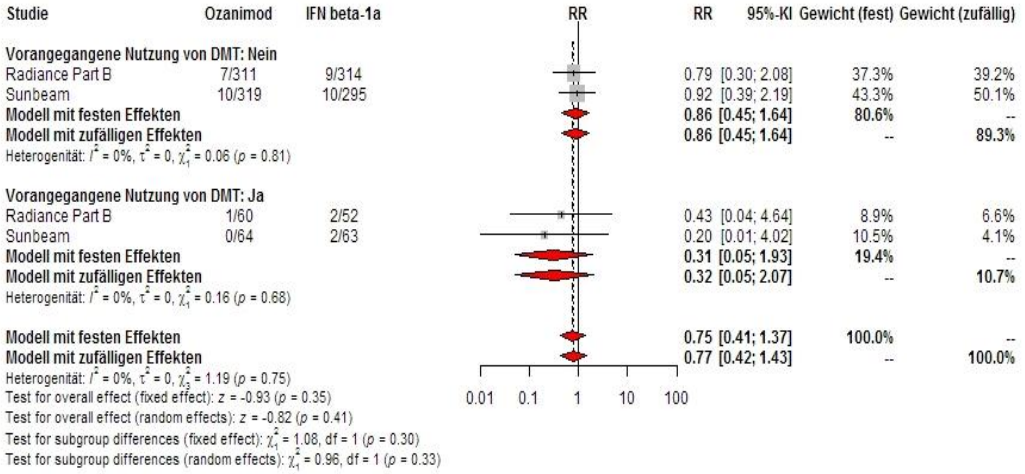

Abbildung 277: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

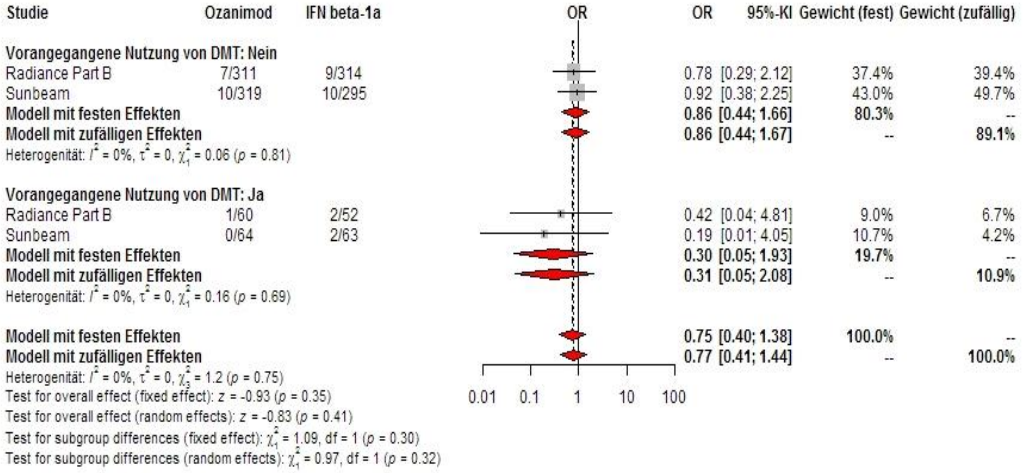

Abbildung 277: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

1.3.1.7 Anteil der Patienten mit mindestens einem UESI

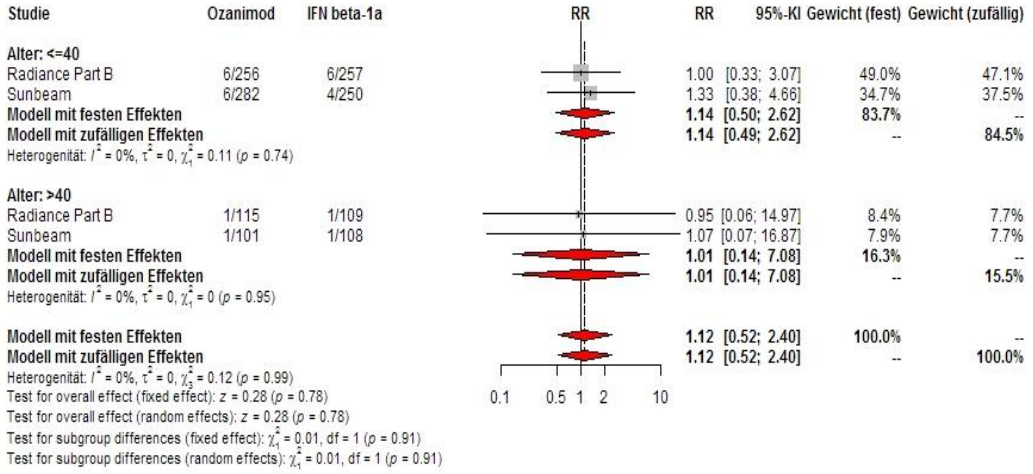

Abbildung 278: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

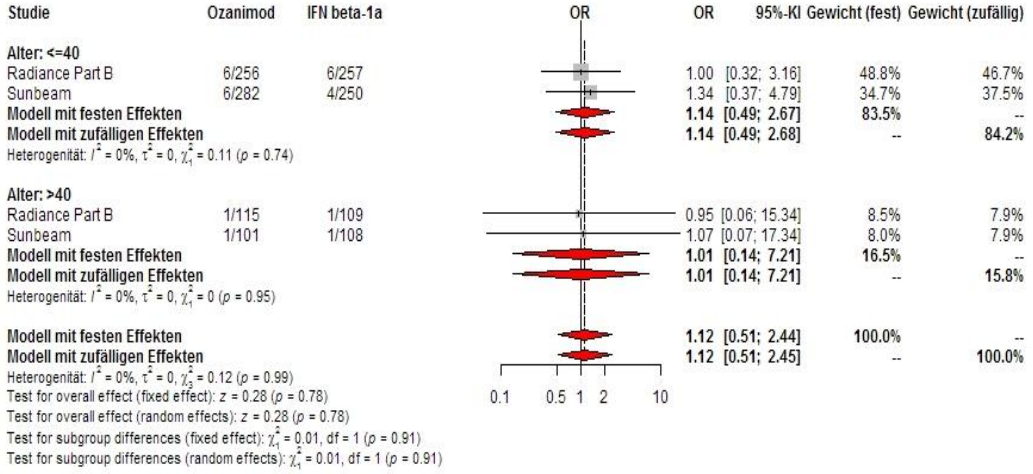

Abbildung 278: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

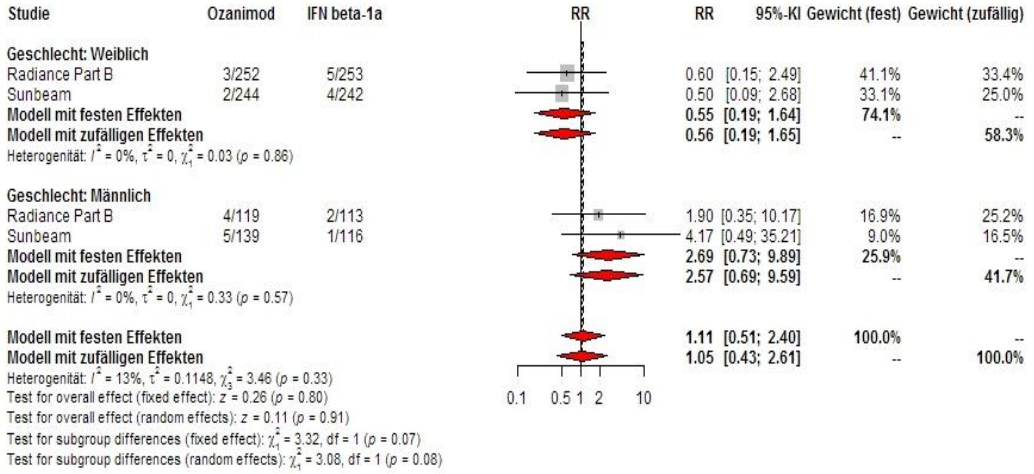

Abbildung 279: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

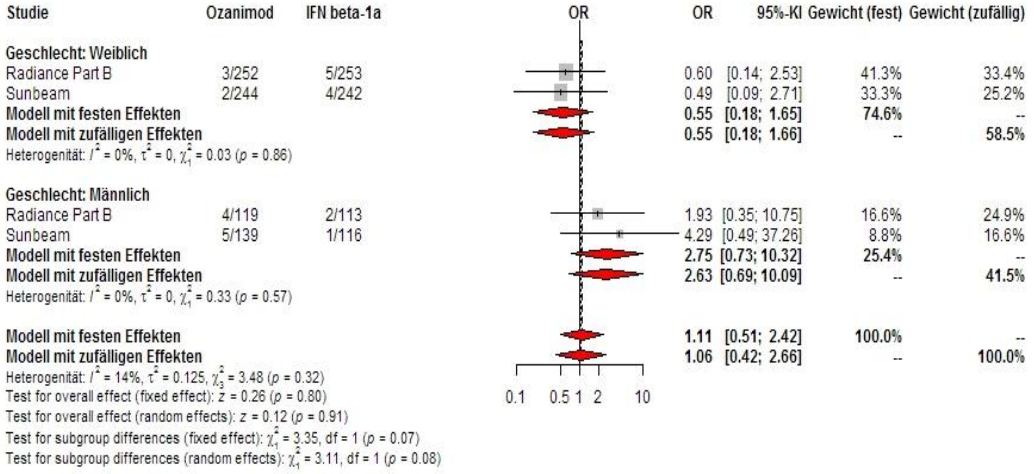

Abbildung 279: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

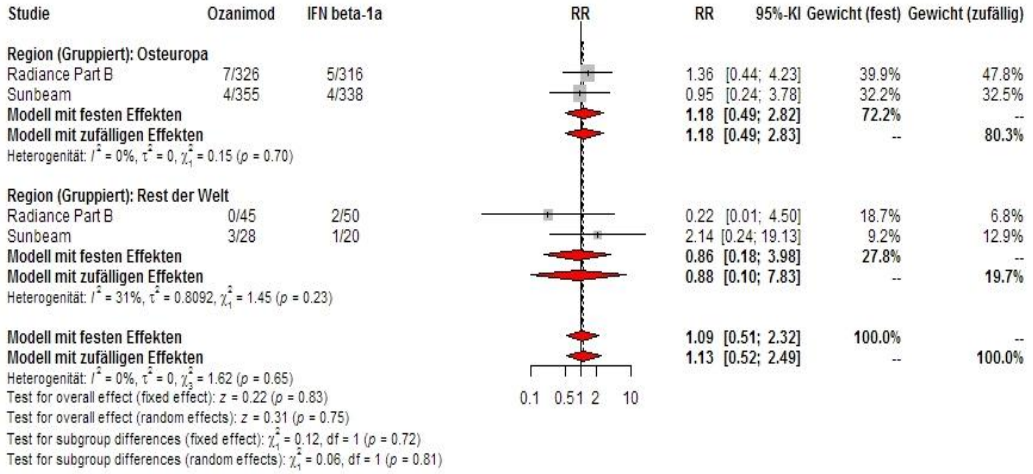

Abbildung 280: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

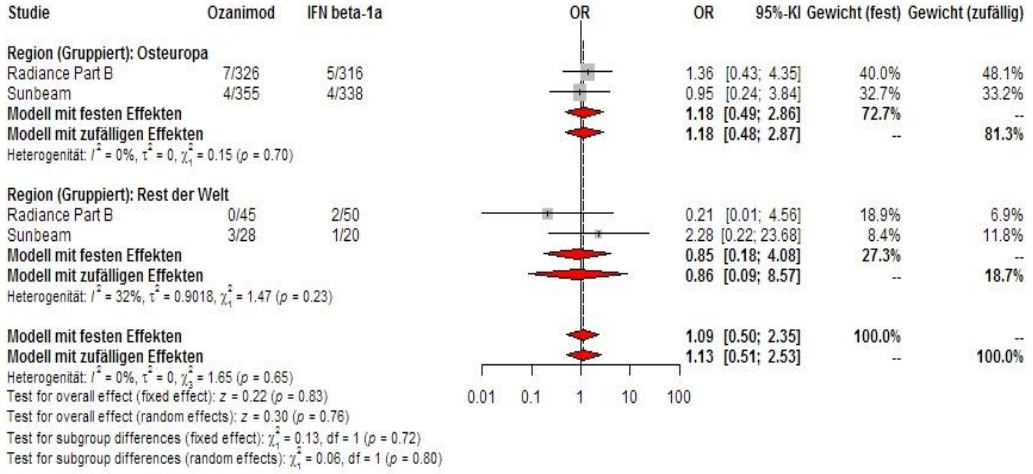

Abbildung 280: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Region (Gruppiert), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

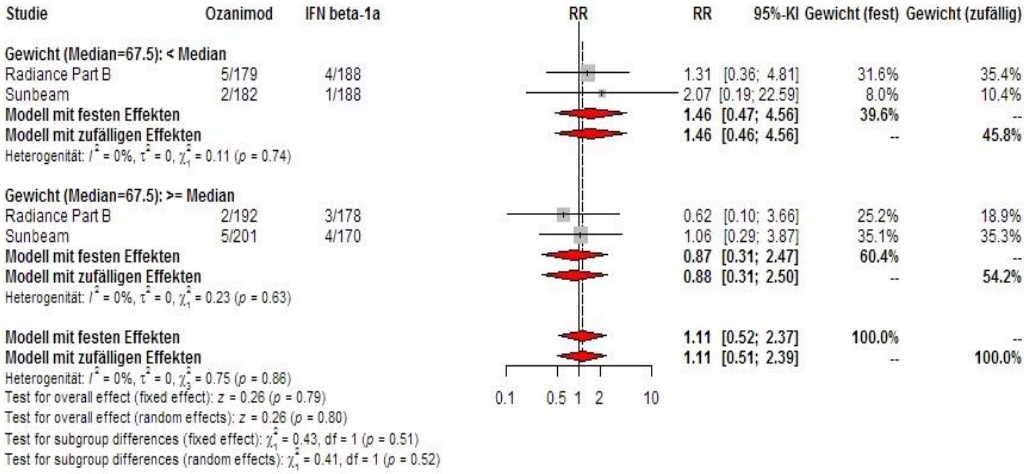

Abbildung 281: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

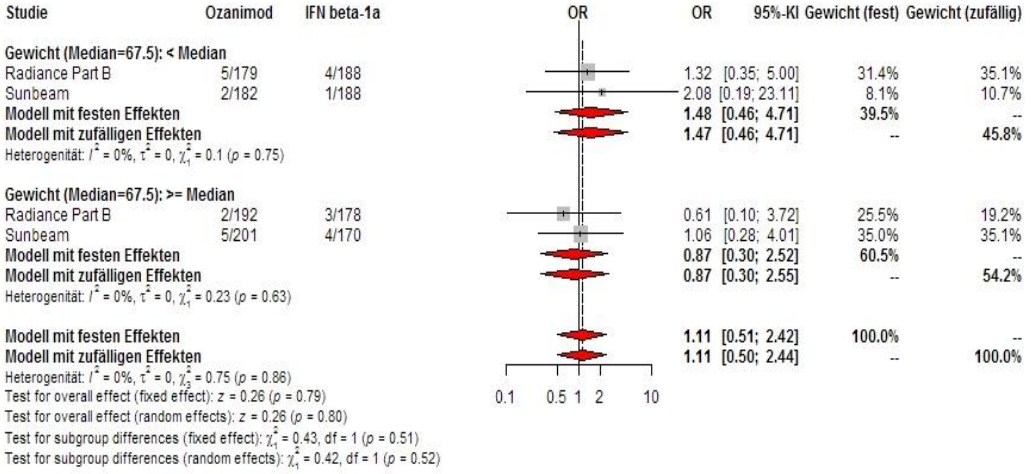

Abbildung 281: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Gewicht (Median=67.5), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

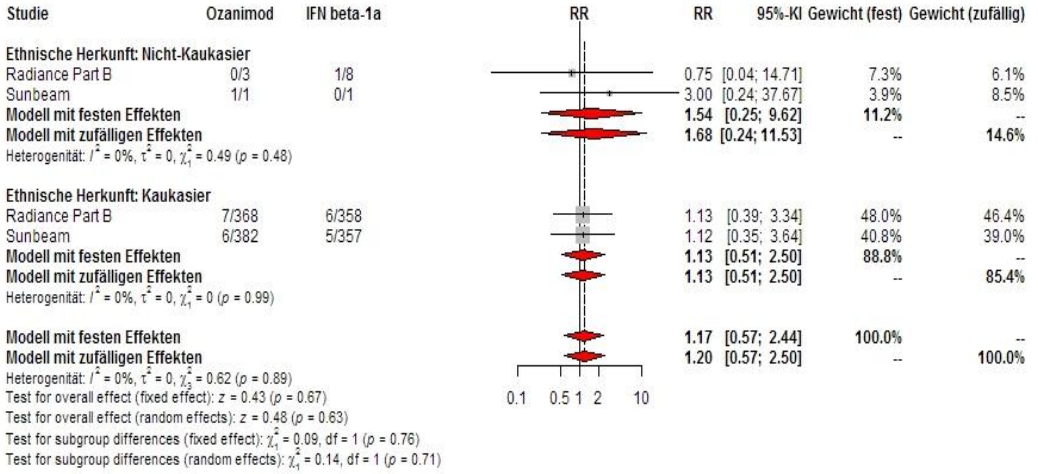

Abbildung 282: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

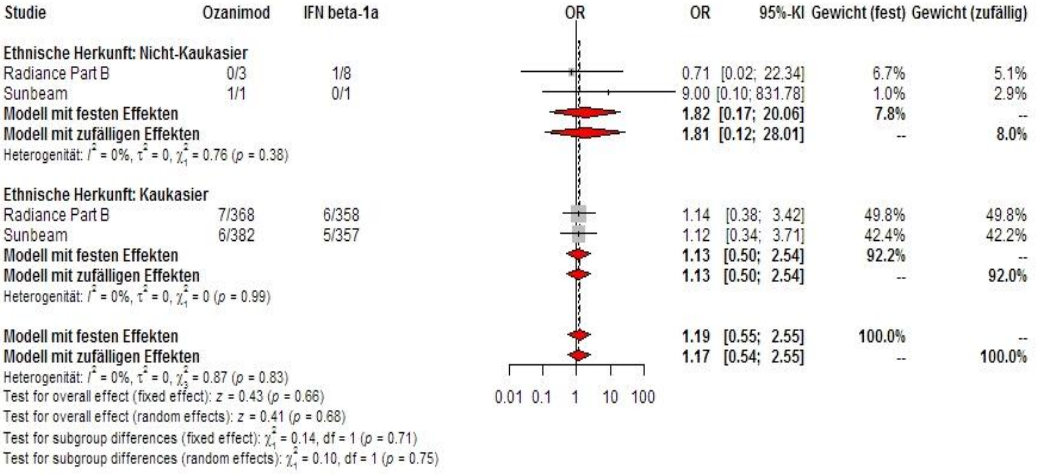

Abbildung 282: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Ethnische Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

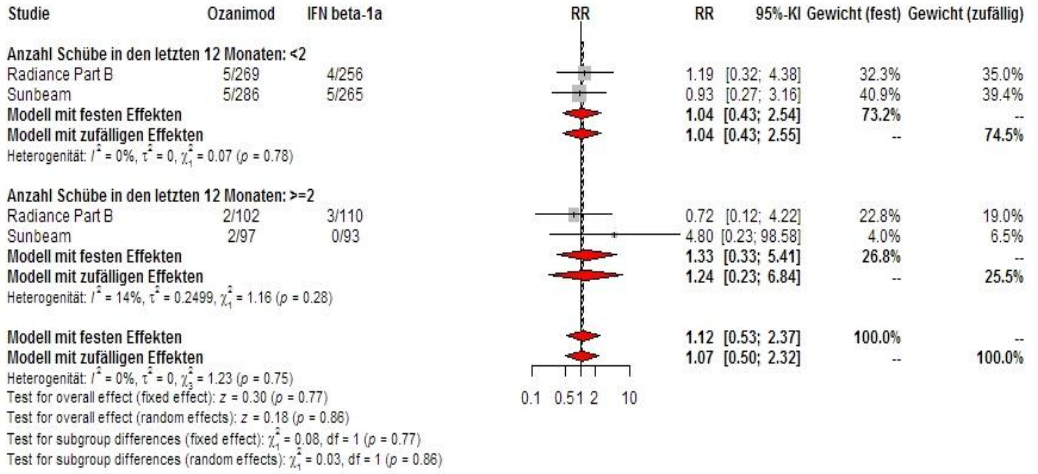

Abbildung 283: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

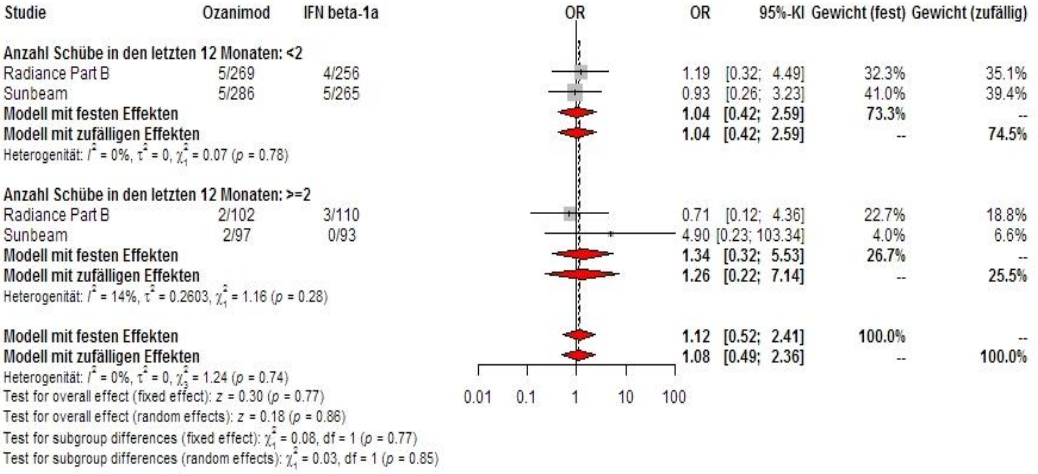

Abbildung 283: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

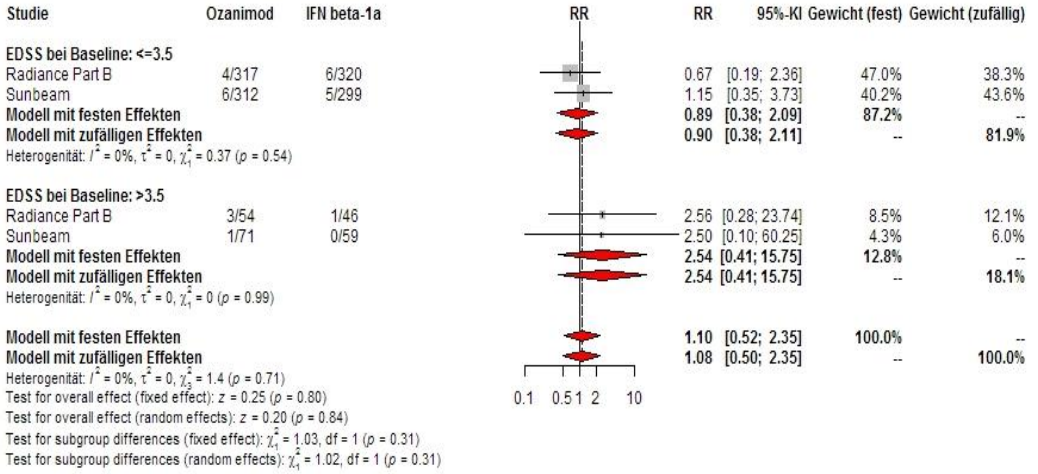

Abbildung 284: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

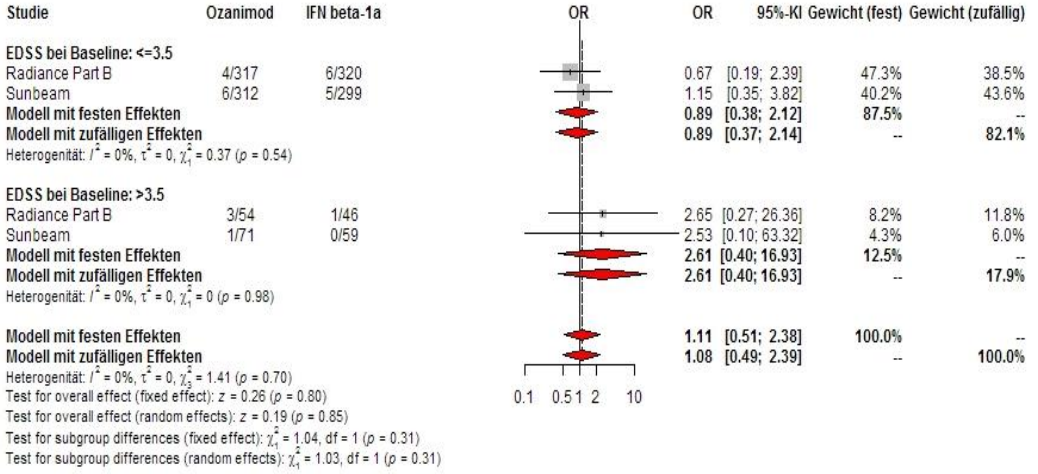

Abbildung 284: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe EDSS bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

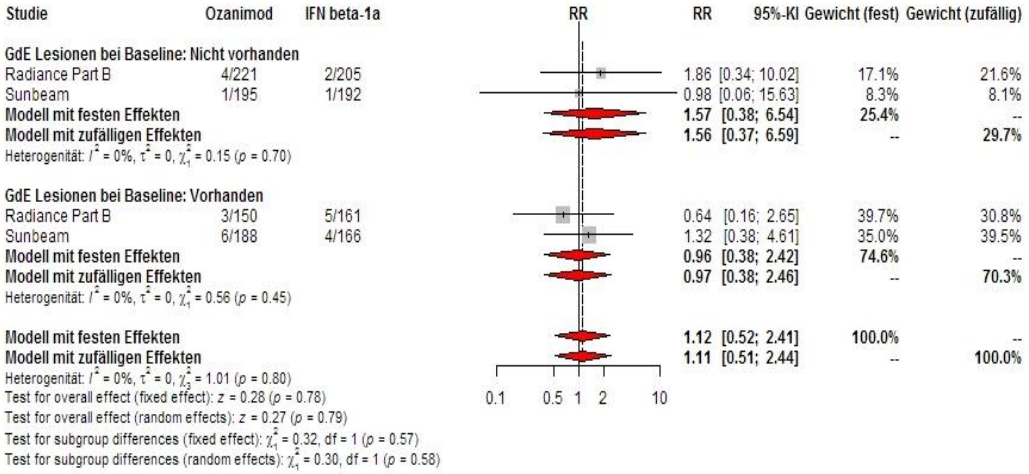

Abbildung 285: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

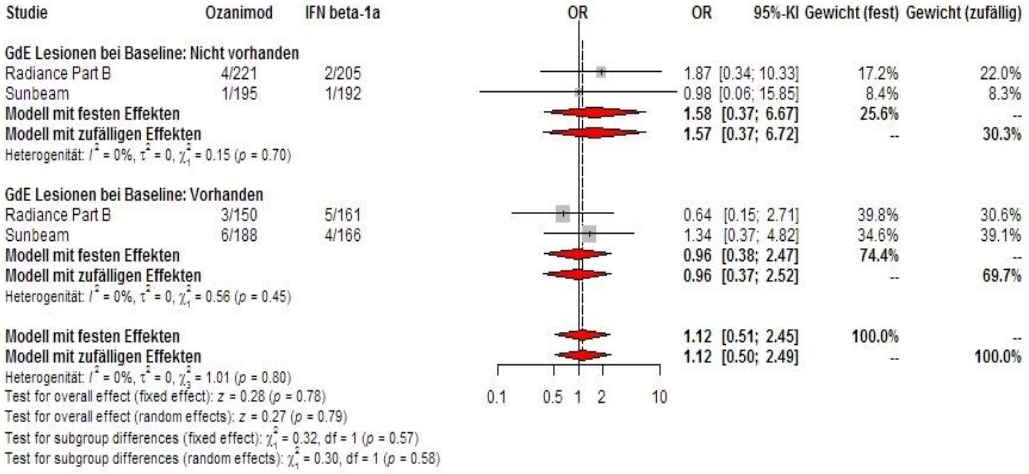

Abbildung 285: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe GdE Lesionen bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

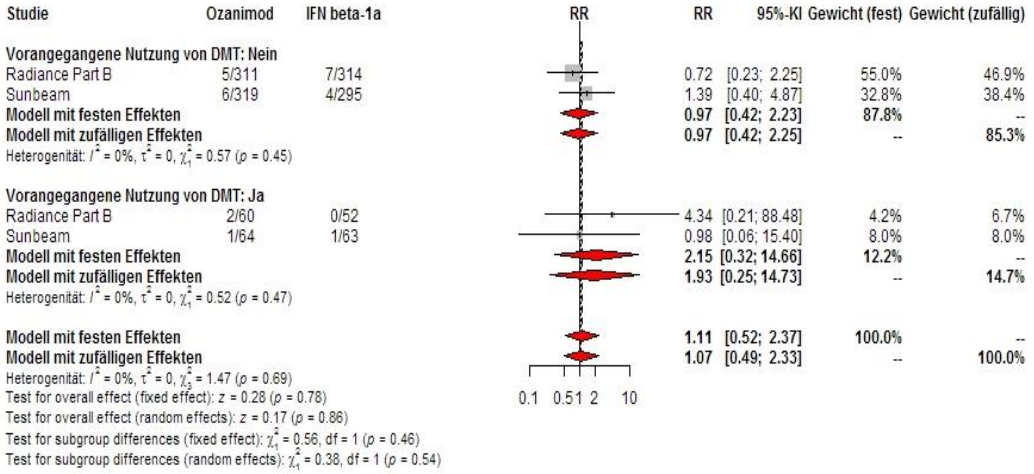

Abbildung 286: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Relativen Risiken für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate

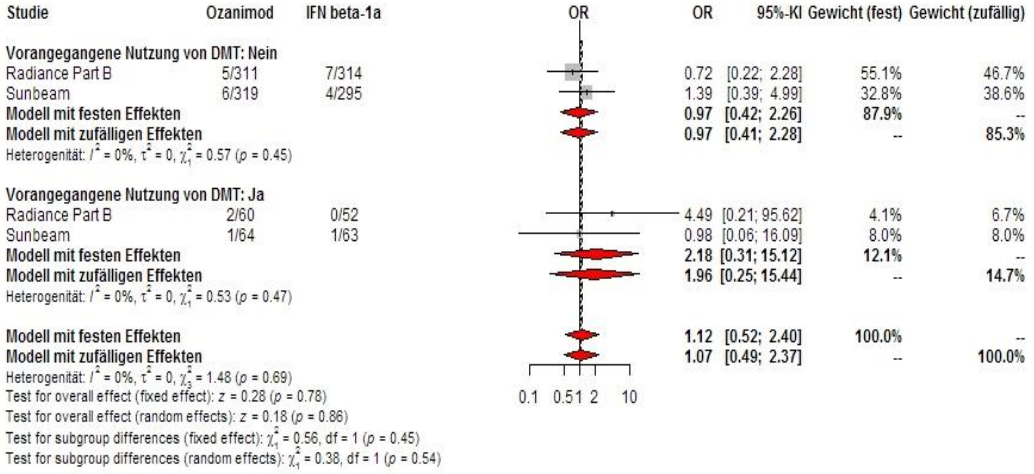

Abbildung 286: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Odds Ratios für den Endpunkt UE von speziellem Interesse, Teilpopulation RRMS1, für die Subgruppe Vorangegangene Nutzung von DMT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeitraum 0 bis 12 Monate